



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **3 4 7 8**

BUENOS AIRES, 13 JUN 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007846-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EXFORGE / AMLODIPINA - VALSARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg/80mg - 5mg/160mg - 10mg/160mg - 5mg/320mg - 10mg/320mg, aprobada por Certificado N° 53.884.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 3478

Que a fojas 357 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EXFORGE / AMLODIPINA - VALSARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg/80mg - 5mg/160mg - 10mg/160mg - 5mg/320mg - 10mg/320mg, aprobada por Certificado N° 53.884 y Disposición N° 3737/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 25 a 96.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3737/07 los prospectos autorizados por las fojas 25 a 48, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **3 4 7 8**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.884 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007846-12-4

DISPOSICION N° **3 4 7 8**

js

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3478**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.884 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EXFORGE / AMLODIPINA - VALSARTAN,

5, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg/80mg - 5mg/160mg - 10mg/160mg - 5mg/320mg - 10mg/320mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3737/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004664-07-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5153/11.-	Prospectos de fs. 25 a 96, corresponde desglosar de fs. 25 a 48.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

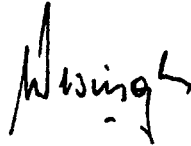
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
53.884 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....13 JUN 2012.....del
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007846-12-4

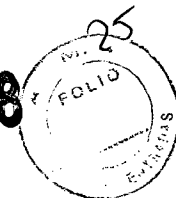
DISPOSICIÓN N° **3 4 7 8**

js


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





PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

EXFORGE®**AMLODIPINA/VALSARTAN**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Exforge® 5 mg / 80 mg contiene:

Amlodipina (en forma de besilato de amlodipina).....5 mg
Valsartan.....80 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172).....c.s.

Cada comprimido recubierto de Exforge® 5 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (en forma de besilato de amlodipina).....5 mg
Valsartan.....160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172)c.s.

Cada comprimido recubierto de Exforge® 10 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (en forma de besilato de amlodipina).....10 mg
Valsartan.....160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172) y óxido de hierro rojo (E172).....c.s.

Cada comprimido recubierto de Exforge® 5 mg / 320 mg contiene:

Amlodipina (en forma de besilato de amlodipina).....5 mg
Valsartan.....320 mg

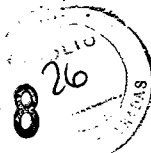
Excipientes: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).....c.s.

Cada comprimido recubierto de Exforge® 10 mg / 320 mg contiene:

Amlodipina (en forma de besilato de amlodipina).....10 mg
Valsartan.....320 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).....c.s.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Ojeda
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



ACCION TERAPEUTICA

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

Amlodipina: Bloqueante de canales de Calcio (derivado dihidropiridínico).

Código ATC: CO9DB01

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Exforge® está indicado en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la monoterapia.

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

La elección de Exforge® 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 Exforge®.

Los pacientes con hipertensión arterial grado II (moderada) 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 personalizada y deberá ser ajustado de acuerdo a la presión arterial basal, al control de la misma y mayor probabilidad de lograrla con una combinación comparado con la monoterapia. Los objetivos de control de la presión arterial individual pueden variar en función del riesgo del paciente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Exforge® aúna en sí dos compuestos antihipertensivos que actúan de forma complementaria para controlar la tensión arterial en los pacientes con hipertensión idiopática: la amlodipina, que pertenece a la clase de los bloqueantes de canales de calcio, y el valsartan, 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 tensión arterial en mayor grado que cada uno de esos componentes por separado.

Amlodipina

El componente amlodipina de Exforge® inhibe el ingreso transmembranoso 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 tensión 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 tensión arterial no se acompañan de una variación significativa de la frecuencia cardiaca 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 cardiaca 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.

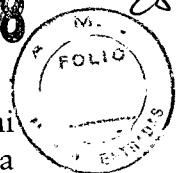
La amlodipina no altera la función del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales ni en seres humanos sanos. En los ensayos clínicos la administración de amlodipina con betabloqueantes en pacientes que padecían hipertensión o angina de pecho, no se observaron efectos adversos 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.

Valsartan

Valsartan 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 valsartan puede estimular el receptor AT_2 no bloqueado, lo que, aparentemente, contrarresta el efecto del receptor AT_1 . Valsartan 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).

Valsartan no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de potenciación de la bradicinina 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 valsartan se comparó con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartan 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 valsartan 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 valsartan no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartan a pacientes con hipertensión reduce la tensión 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 tensión 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 tensión 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 valsartan no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con otros acontecimientos clínicos adversos.

Se ha visto que el valsartan reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II y IV de la NYHA). Los beneficios eran mayores en los pacientes que no recibían ni un inhibidor de la ECA ni un betabloqueante. Se ha visto asimismo que el valsartan reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción de ventrículo izquierdo a consecuencia de un infarto de miocardio.

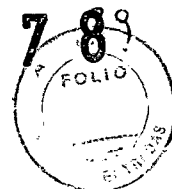
Datos clínicos

Más de 1400 pacientes hipertensos recibieron Exforge® 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 Exforge® (asociación de besilato de amlodipina y valsartan) en dos ensayos controlados con placebo en pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg. En el primer estudio (tensión arterial inicial de 153/99 mmHg), Exforge®, en dosis de 5/80 mg, 5/160 mg y 5/320 mg, redujo la tensión arterial en 20-23/14-16 mmHg, mientras que el placebo lo hizo en 7/7 mmHg. En el segundo estudio (tensión arterial inicial de 157/99 mmHg), Exforge®, en dosis de 10/160 mg y 10/320 mg, redujo la tensión arterial en 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 tensión arterial (TA diastólica en posición sentada < 90 mmHg al final del ensayo) en pacientes cuya tensión arterial no había sido controlada adecuadamente con 160 mg de valsartan, en el 75% de los pacientes tratados con 10 mg/160 mg de amlodipina-valsartan y en el 62% de los pacientes tratados con 5 mg/160 mg de amlodipina-valsartan, frente al 53% de los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con 160 mg de valsartan. La adición de 10 mg y 5 mg de amlodipina produjo una reducción adicional de la tensión arterial sistólica/distólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 160 mg de valsartan solamente.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Un ensayo multicéntrico, con distribución aleatoria, doble ciego, controlado con fármaco de referencia y de grupos paralelos, puso en evidencia la normalización de la tensión arterial (TA diastólica en posición sentada <90 mmHg al final del ensayo) en pacientes cuya tensión 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-valsartan, frente al 67% de los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con 10 mg de amlodipina. La adición de 160 mg de valsartan produjo una reducción adicional de la tensión arterial sistólica/distólica de 2,9/2,1 mmHg, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 10 mg de amlodipina solamente.

También se estudió Exforge® en un estudio controlado con un tratamiento de referencia en el que participaron 130 pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥ 110 mmHg y <120 mmHg. En este estudio (tensión arterial inicial de 171/113 mmHg), un régimen de Exforge® de 5 mg/160 mg ajustado a 10 mg/160 mg redujo la tensión 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.

En otros estudios, la probabilidad de lograr el control de la presión sistólica y/o diastólica fue mayor con el inicio de la terapia con asociación de valsartan y amlodipina en un solo comprimido en todos los niveles de presión arterial basal.

En dos estudios con seguimiento prolongado el efecto de Exforge® se mantuvo por espacio de un año. La retirada brusca de Exforge® no se ha asociado con un aumento rápido de la tensión arterial.

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

La edad, el sexo y la raza no modifican la respuesta a Exforge®.

Propiedades Farmacocinéticas

Linealidad

Valsartan y amlodipina presentan una farmacocinética lineal.

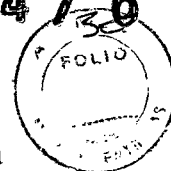
Amlodipina

Absorción: Tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina solo, éste 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 revelan que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a proteínas del plasma.

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

Eliminación: 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.

Valsartan

Absorción: Después de la administración oral de valsartan solo, éste alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Los alimentos reducen la exposición a valsartan (valorada a través del AUC) en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en cerca del 50%, aunque 8 horas después de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartan son similares en los grupos con y sin ayuno. Esta reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartan puede administrarse con o sin alimentos.

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

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

Eliminación: valsartan presenta una cinética de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1h$ y $t_{1/2\beta}$ de 9 horas aproximadamente). Valsartan 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, de 0,62 L/h (alrededor del 30% de la depuración total). La vida media de valsartan es de 6 horas.

Valsartan-Amlodipina

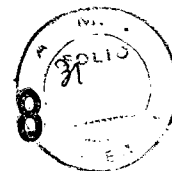
Tras la administración oral de Exforge® se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartan y amlodipina en un plazo de 3 y de 6 a 8 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de valsartan-amlodipina (Exforge®) son equivalentes a las biodisponibilidades de ambos fármacos por separado en comprimidos individuales.

Poblaciones especiales

Geriátrica

El tiempo necesario para alcanzar el pico de concentración plasmática de amlodipina es similar en ancianos y en sujetos más jóvenes. La depuración de amlodipina tiende a estar disminuida con incremento del ABC y de la vida media en ancianos.

La exposición sistémica a valsartan 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 "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION")



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 valsartan (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 "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES").

Insuficiencia hepática

En los pacientes con deterioro hepático la depuración de amlodipina es menor y ello redundará en un aumento de AUC de alrededor del 40 al 60%. En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada la exposición al valsartan (valorada a través de las cifras de AUC) es, en promedio, el doble de la de los voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso). Se recomienda cautela a la hora de administrar Exforge® a pacientes con insuficiencia hepática (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES").

Datos de toxicidad preclínica

Amlodipina / Valsartan

En diversos estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales con la asociación de amlodipina/valsartan, no hubo hallazgos que pudieran excluir el uso de dosis terapéuticas de amlodipina/valsartan en los seres humanos. Se han llevado a cabo estudios en animales de 13 semanas de duración sobre la asociación amlodipina-valsartan en ratas y tities, y asimismo en ratas para investigar la toxicidad durante el desarrollo embrionario.

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-valsartan. 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 tities; solamente se percibió inflamación del intestino grueso en los tities que recibieron dosis elevadas (sin efectos con dosis $\leq 5/80$ mg/Kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los ensayos clínicos con valsartan-amlodipina (Exforge®) no fueron más frecuentes que los que se aprecian con las monoterapias respectivas.

En un estudio del desarrollo embrionario realizado por vía oral en ratas que recibieron dosis de amlodipina/valsartan 5/80 mg/Kg/día, 10/160 mg/Kg/día y 20/320 mg/Kg/día se observaron a nivel materno y fetal ciertos efectos relacionados con la dosis elevada de esta asociación (un retraso del desarrollo y anomalías, en presencia de una significativa toxicidad materna). La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) para efectos embrionarios fue 10/160 mg/Kg/día de amlodipina/valsartan. Dichas dosis fueron, respectivamente, 4,3 y 2,7 veces mayores que la exposición sistémica observada con la dosis máxima recomendada en los seres humanos (10/320 mg/60 Kg).

No se realizaron estudios de mutagenia, clastogenia, carcinogenia y de toxicidad para la función reproductora con la asociación de amlodipina y valsartan, ni se hallaron indicios de interacción entre ambos compuestos.



Amlodipina

El perfil de seguridad de amlodipina ha sido bien establecido tanto clínico como preclínico. No se observaron hallazgos relevantes en estudios de carcinogenia ni mutagenia.

No hay efectos sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipina (ratas machos 64 días y ratas hembras 14 días antes del apareamiento) a la dosis de 10 mg/Kg/día (que fue 8 veces mayor a la máxima dosis recomendada en humanos de 10 mg sobre la base de un mg/m², basado en el peso de un paciente de 50 Kg).

No fue hallada evidencia de teratogenicidad o toxicidad embrio/fetal cuando las ratas hembras y conejas preñadas fueron tratadas por vía oral con maleato de amlodipina a una dosis de hasta 10 mg/Kg/día durante sus respectivos periodos de mayor organogénesis. Sin embargo el número de crías fue significativamente disminuido (alrededor del 50%) y el número de muertes intrauterinas fue significativamente incrementado (cerca de 5 veces). Amlodipina ha mostrado prolongar tanto el período de gestación y de duración del trabajo de parto en ratas hembras a éstas dosis.

Se han realizado estudios por separado con amlodipina de mutagenia, clastogenia, función reproductora y carcinogenia, con resultados negativos.

Valsartan

Se han realizado estudios por separado con valsartan de mutagenia, clastogenia, función reproductora y carcinogenia, con resultados negativos.

En diversos estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales, no hubo hallazgos que pudieran excluir el uso de dosis terapéuticas de valsartan en los seres humanos. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis elevadas de valsartan (200 a 600 mg/Kg de peso corporal) en ratas causó una reducción de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y la evidencia de los cambios en la hemodinámica renal (urea plasmática ligeramente elevado, y hiperplasia tubular renal y basofilia en machos). En las ratas, estas dosis (200 y 600 mg/Kg/día) son de aproximadamente 6 y 18 veces mayores que las dosis máximas recomendada en humanos sobre una base de mg/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 Kg). En monos titíes, a dosis similares, los cambios fueron similares aunque más graves, sobre todo en el riñón, donde los cambios desarrollados, (nefropatía) presentaron aumento de la urea y la creatinina. La hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares también se observó en ambas especies. Todos los cambios se consideran causados por el efecto farmacológico de valsartan que produce hipotensión prolongada, especialmente en monos titíes. A dosis terapéuticas de valsartan en los seres humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia. En estudios de desarrollo embriofetal (segmento II) en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad en asociación con la toxicidad materna en ratas con dosis de valsartan ≥ 200 mg/Kg/día y en conejos a dosis de ≥ 10 mg/Kg/día. En un estudio la toxicidad para el desarrollo peri y postnatal (segmento III), la descendencia de las ratas tratadas con 600 mg/Kg durante el

último trimestre y durante la lactancia presentaron una tasa de supervivencia ligeramente reducida y un leve retraso del desarrollo.

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Se puede administrar la asociación farmacológica de Exforge® cuando la tensión arterial del paciente no pueda controlarse adecuadamente con monoterapia antihipertensiva. La dosis recomendada es un comprimido diario (las dosis farmacéuticas se detallan en el apartado “FORMULA”). 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 valsartan y amlodipina por los de Exforge® que proporcionen idénticas dosis de tales componentes.

Exforge® se puede utilizar como terapia inicial en pacientes que probablemente necesitan diferentes medicamentos para lograr el control de la presión arterial. La elección de Exforge® como terapia inicial para la hipertensión debe basarse en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Para la terapia inicial, la dosis inicial habitual es Exforge® 5/80 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse después de 1 a 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de un comprimido de 10/320 mg una vez al día, según sea necesario para controlar la presión arterial. Exforge® no está recomendado como tratamiento inicial en los pacientes con hipovolemia intravascular (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

La dosis máxima es 10/320 mg.

La monoterapia con amlodipina o valsartan puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar los comprimidos de Exforge® con un poco de agua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Se debe ejercer cautela a la hora de administrar Exforge® a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (ver “PRECAUCIONES” y “Propiedades farmacodinámicas”).

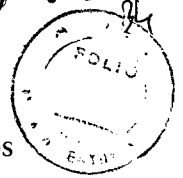
Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Personas de edad avanzada

Dado que ambos componentes de la asociación son igualmente bien tolerados cuando se administran en dosis similares a pacientes ancianos (mayor o igual a 65 años) o más jóvenes, no se requiere ajustar la dosis de inicio (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

CONTRAINDICACIONES



Hipersensibilidad conocida a amlodipina, valsartan o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo (ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad").

ADVERTENCIAS

Pacientes con 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 Exforge® en estudios controlados con placebo. En los pacientes con el sistema renina-angiotensina activado (como los pacientes hipovolémicos o hipernatriémicos 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 Exforge® o una supervisión médica atenta al inicio del tratamiento.

En caso de hipotensión con Exforge®, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede continuar una vez estabilizada la tensión 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 cautela y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

PRECAUCIONES

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Se debe tener cautela en el tratamiento con Exforge® de hipertensión arterial en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis en riñón solitario ya que la urea y la creatinina sérica pueden aumentar en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos en los casos graves (depuración de creatinina <10 mL/minuto) y por ello se aconseja cautela. No se requiere ajuste de la dosis de Exforge® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Pacientes con trasplante de riñón

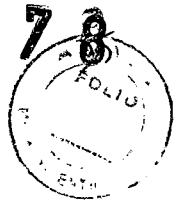
Hasta el día hoy no se tienen antecedentes del uso inocuo de Exforge® en pacientes con trasplante de riñón reciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

El valsartan 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 valsartan a pacientes con trastornos obstructivos biliares (ver "Propiedades farmacodinámicas")

Angioedema

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua, han sido reportados en pacientes tratados con valsartan, algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). Se debe interrumpir el tratamiento con Exforge® inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y no se debe volver a administrar Exforge®.

Pacientes con insuficiencia cardíaca / post-infarto de miocardio

En general, los bloqueadores de los canales de calcio, incluyendo amlodipina se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] clase funcional III-IV).

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

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Empeoramiento de la angina de pecho e infarto agudo de miocardio se pueden desarrollar después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipina, en particular en pacientes con severa enfermedad coronaria obstructiva.

Pacientes con estenosis valvular mitral y aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

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

Interacciones

Amlodipina

Simvastatina: la administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg simvastatina produjo un incremento del 77% de la exposición de simvastatina comparada con simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg día en pacientes tratados con amlodipina.

Inhibidores CYP3A4: la administración concomitante de diltiazem 180 mg diarios con 5 mg de amlodipina en pacientes hipertensos de edad avanzada produjo un incremento de 1,6 veces la exposición de amlodipina. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipina mayor que diltiazem. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se administra amlodipina con inhibidores de la CYP3A4.

Inductores CYP3A4: No hay información disponible sobre el efecto cuantitativo de los inductores de la CYP3A4 sobre amlodipina. Los pacientes

deberían ser monitoreados para un efecto clínico adecuado cuando la amlodipina es co-administrada con inductores de la CYP3A4.

En monoterapia, 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.

Valsartan

Potasio: 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 cautela y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (Inhibidores de la COX-2): cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia con diuréticos), o con función renal comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartan en pacientes tratados concomitantemente con AINEs.

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

En monoterapia con valsartan, no se han hallado interacciones farmacológicas de interés clínico con ninguno de estos fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Exforge® no debe utilizarse en mujeres que planean quedar 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 embarazo.

Embarazo

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Exforge® no debe utilizarse durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"). Teniendo en cuenta del 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 trimestres 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 valsartan en el embarazo.

No hay adecuada información clínica del uso de la amlodipina en mujeres embarazadas. Estudios en animales con amlodipina han mostrado toxicidad reproductiva a una dosis 8 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

En caso de embarazo durante el tratamiento, se debe suspender la administración de Exforge® de inmediato (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Lactancia

No se sabe si el valsartan o la amlodipina pasan a la leche materna. El valsartan se excreta en la leche de ratas lactantes. Así pues, no se aconseja el uso de Exforge® durante la lactancia.

Fertilidad

No hay información disponible de los efectos de amlodipina o valsartan sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no han mostrado efectos de amlodipina o valsartan en la fertilidad (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Información adicional sobre la asociación de principios activos

En los ensayos clínicos concluidos controlados con un placebo o 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%).

Análisis de laboratorio

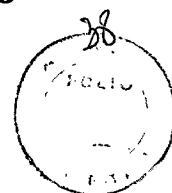
Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartan y amlodipina presentaban variaciones considerables en los resultados de los análisis de laboratorio con respecto al inicio. La incidencia de elevaciones notorias de nitrógeno ureico en sangre era ligeramente mayor en los grupos de monoterapia con valsartan (5,5%) y de amlodipina-valsartan (5,5%) que en el de placebo (4,5%).

Información adicional sobre los principios activos individuales

La administración de Exforge® 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 Exforge®.

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 un mayor incidencia de edema pulmonar, pese a que no había ninguna 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.

Valsartan

Otros acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con valsartan en la indicación de hipertensión, con independencia de su relación causal con el fármaco de estudio, fueron los siguientes:

REACCIONES ADVERSAS

Se ha estudiado la seguridad de Exforge® en cinco estudios clínicos controlados en los que participaron 5175 pacientes, 2613 de los cuales recibieron valsartan en asociación con amlodipina.

Las reacciones adversas o experiencias adversas (enumeradas en la Tabla 1 y Tabla 2) se han ordenado por frecuencia decreciente, utilizando la siguiente convención: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 – Reacciones adversas con Exforge®

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>Poco frecuentes:</i>	Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia.
Trastornos del oído y el laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo.
<i>Raras:</i>	Acúfenos.
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Taquicardia, palpitaciones.
<i>Raras:</i>	Síncope.
Trastornos vasculares	
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipotensión ortostática.
<i>Raras:</i>	Hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Tos, dolor laringofaríngeo.
Trastornos digestivos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Diarrea, náuseas, abdominalgia, estreñimiento, xerostomía.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción cutánea, eritema.
<i>Raras:</i>	Hiperhidrosis, exantema, prurito.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
<i>Poco frecuentes:</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.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<i>Frecuentes:</i>	Edema, edema depresible, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, sofoco.

Información adicional sobre la combinación

En estudios realizados doble ciego, comparados con placebo o con tratamiento activo, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la combinación (5,8%) que en los pacientes tratados con amlodipina en monoterapia (9%).

Evaluación de laboratorio

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartan/amlodipina mostraron cambios notables en los resultados de las pruebas de laboratorio desde el inicio. Hubo una incidencia ligeramente mayor de nitrógeno ureico en sangre en pacientes tratados con amlodipina/valsartan (5,5%) y valsartan en monoterapia (5,5%) comparado con el grupo placebo (4,5%).



Información adicional sobre los principios activos individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los principios activos individuales pueden ocurrir con Exforge®, incluso si no se observó en los ensayos clínicos.

Amlodipina

Otras experiencias adversas adicionales notificadas con amlodipina en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el medicamento del estudio, se presentan en la Tabla 2.

Dado que ensayos clínicos con amlodipina se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, las experiencias negativas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro y además, pueden no reflejarse en las tasas observadas en la práctica.

Tabla 1 - Experiencias adversas con amlodipina en monoterapia.

Trastornos oculares	
<i>Poco frecuentes:</i>	Diplopia.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
<i>Muy raras:</i>	Trombocitopenia, leucocitopenia.
Trastornos del sistema inmune	
<i>Muy raras:</i>	Reacciones alérgicas.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
<i>Muy raras:</i>	Hiper glucemia.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Insomnio, cambios de humor.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Poco frecuentes:</i>	Tremor, hipoestesia, disgeusia.
<i>Muy raras:</i>	Neuropatía periférica, hipertonia.
Trastornos cardíacos	
<i>Muy raras:</i>	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
<i>Muy raras:</i>	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Disnea, rinitis.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vómitos, dispepsia.
<i>Muy raras:</i>	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival.
Trastornos hepato biliares	
<i>Muy raras:</i>	Hepatitis, ictericia.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuentes:</i>	Alopecia, purpura, decoloración de la piel, fotosensibilidad.
<i>Muy raras:</i>	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
<i>Poco frecuentes:</i>	Mialgia.
Trastornos renales y urinarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Trastorno de la micción, nicturia.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor, malestar general, dolor en el pecho.
Investigaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Disminución de peso, aumento de peso.
<i>Muy raras:</i>	Aumento enzimas hepáticas (casi siempre indicativa de colestasis).

Valsartan

Otras de las reacciones adversas en los estudios clínicos, experiencia post-comercialización y los hallazgos de laboratorio en la indicación de la hipertensión se detallan en la Tabla 3 de acuerdo a la clasificación de órganos.

Para todas las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización y los resultados de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por lo tanto, se mencionan con una "frecuencia desconocida".

Tabla 2 – Reacciones adversas con valsartan en monoterapia

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmune	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hipersensibilidad incluyendo la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Aumento del potasio sérico.
Trastornos vasculares	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Vasculitis.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Aumento de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Angioedema.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Mialgia.
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica.

Los siguientes eventos también se han observado durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos con independencia de su asociación causal con el



medicamento del estudio: Insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones virales.

SOBREDOSIFICACION

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

La sobredosis de amlodipina puede causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada y prolongada, incluso estado de shock y muerte del paciente, durante el tratamiento. La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de amlodipina requiere de un soporte cardiovascular activo incluyendo el monitoreo de la función respiratoria y cardíaca, elevación de las extremidades, atención de requerimiento de volumen circulante y controle del ritmo diurético.

La administración de un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, si no está contraindicado su empleo.

Si la ingestión es reciente, debe ser considerada la inducción al vómito o proceder al lavado gástrico.

Se ha comprobado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión de amlodipina o en las dos horas siguientes reduce significativamente la absorción del fármaco.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea cuidadosamente todo este prospecto antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.

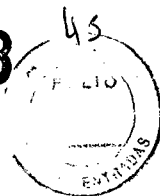
Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, por favor, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo dé a nadie ni lo utilice para curar otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta severamente o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



En este prospecto:

1. Qué es Exforge® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Exforge®
3. Cómo tomar Exforge®
4. Efectos secundarios posibles

1. QUÉ ES EXFORGE® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Exforge®

Este medicamento se llama Exforge® y se presenta en forma de comprimidos recubiertos.

Exforge® contiene amlodipina, una sustancia perteneciente a la clase de los bloqueantes de canales de calcio, y valsartan, un miembro de la clase de los denominados «antagonistas de los receptores de la angiotensina II». Ambos contribuyen a regular la tensión arterial alta.

Para qué se utiliza Exforge®

Exforge® se utiliza para tratar la tensión arterial alta. Cuando la tensión arterial alta persiste durante mucho tiempo se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, el corazón y los riñones, y ello puede traer aparejado un accidente cerebrovascular, una insuficiencia cardíaca o una insuficiencia renal. La reducción de la tensión arterial hasta niveles normales reduce el riesgo de padecer dichos trastornos.

Cómo actúa Exforge®

La amlodipina bloquea los canales de calcio en los vasos sanguíneos. La angiotensina II es una sustancia natural producida por el cuerpo humano que constriñe los vasos sanguíneos, y ello aumenta la tensión arterial. El valsartan bloquea los efectos de la angiotensina II. Como resultado de ambos procesos, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

Si Ud. tiene alguna pregunta acerca de como actúa Exforge® o por que este medicamento le fue prescripto, por favor consulte a su médico.

2. ANTES DE TOMAR EXFORGE®

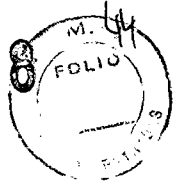
Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. Ellas pueden ser diferentes de las instrucciones generales de este prospecto.

No utilice Exforge®

- Si usted padece o ha padecido una reacción alérgica o inusual al besilato de amlodipina o al valsartan o a cualquiera de los componentes del producto enumerados al principio de este prospecto. Si usted sospecha que es alérgico, consulte con el médico.
- Si está embarazada o prevé embarazarse.

Si usted se encuentra en cualquiera de estos casos, comuníquese a su médico y no utilice Exforge®.

Novartis Argentina S.A.
Ramm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Aprobada



Sea especialmente cuidadoso con Exforge®

- Si usted está sufriendo episodios reiterados de vómitos o diarrea o está tomando algún diurético (una sustancia que aumenta el volumen de orina).
- Si está tomando otros medicamentos o sustancias que aumentan las concentraciones de potasio en la sangre (como ciertas clases de diuréticos, suplementos de potasio, etc.).
- Si sufre de trastornos hepáticos o renales graves.
- Si el médico le ha diagnosticado un estrechamiento de las válvulas del corazón (denominado «estenosis aórtica o mitral») o un aumento anómalo del espesor del músculo del corazón con estrechamiento o hipertrofia (denominado «miocardiopatía hipertrófica obstructiva»).
- Si alguna vez ha tenido una hinchazón, principalmente de la cara y la garganta mientras esté tomando otros medicamentos (incluyendo un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, IECAs). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Exforge® y póngase en contacto con su médico inmediatamente. Usted nunca más debe volver a tomar Exforge®.
- Si usted está sufriendo de insuficiencia cardíaca o han sufrido un ataque al corazón. Siga con cuidado las instrucciones de su médico para la dosis inicial. Su médico también debe evaluar la función renal.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo al médico antes de tomar Exforge®.

Comunique asimismo al médico si usted ha recibido un trasplante renal o si le han diagnosticado un estrechamiento de la arteria renal.

Toma de otros medicamentos con Exforge®

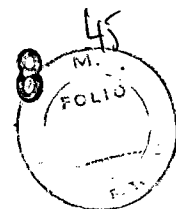
Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, comuníquese al médico o al farmacéutico. Puede ser necesario modificar la dosis, tomar otros recaudos y, en algunos casos, dejar de tomar uno de los medicamentos. Esto vale tanto para los medicamentos de venta con receta (prescritos por un médico) como para los de venta libre (no prescritos por un médico), especialmente para los:

- Medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio u otros sustitutos salinos que contengan potasio. Su médico debe chequear su nivel de potasio en sangre periódicamente.
- Ciertos tipos de analgésicos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la Cox-2). Su médico también puede monitorear su función renal.

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento que puede alterar la cantidad de amlodipina en su cuerpo, en particular:

- Medicamentos utilizados para tratar y/o prevenir las infecciones fúngicas en la piel (tales como ketoconazol, itraconazol).
- Medicamentos utilizados para el tratamiento del SIDA o infecciones con HIV (tales como ritonavir, indinavir).
- Medicamentos empleados para el tratamiento de infecciones por bacterias (tales como claritromicina, telitromicina).

Novartis Argentina S.A.
Farm. El Estero
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



- Simvastatina (medicamento indicado para controlar los niveles elevado de colesterol).

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento que puede alterar la cantidad de valsartan en su cuerpo, especialmente:

- Algunos antibióticos (familia de la rifampicina), medicamentos utilizados para evitar el rechazo del órgano trasplantado (ciclosporina) o medicamentos antirretrovirales utilizados para el tratamiento del HIV/SIDA o infecciones con HIV (ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar el efecto del valsartan.

Toma de Exforge® con alimentos y bebidas

Usted puede tomar Exforge® con o sin alimentos.

Personas de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

No hay ninguna recomendación posológica especial para los pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda la utilización de Exforge® en los niños y adolescentes.

Embarazo y lactancia, mujeres en edad fértil

No utilice Exforge® si está embarazada o **prevé embarazarse**. El uso de este medicamento durante el embarazo estuvo asociado con graves daños fetales. Por consiguiente, es importante que usted consulte con el médico de inmediato si piensa que está embarazada o tiene pensado estarlo.

Su médico le explicará el posible riesgo de tomar Exforge® durante el embarazo.

Lactancia

Si usted amamanta, dígaselo al médico. No se recomienda el tratamiento con Exforge® durante la lactancia.

Conducción y utilización de máquinas

Al igual que muchos otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial alta, en raras ocasiones, Exforge® puede producir mareos y disminuir la capacidad de concentración. Así pues, antes de conducir un vehículo, utilizar máquinas o llevar a cabo otras actividades que exigen concentración, asegúrese de estar familiarizado con los efectos de Exforge®.

3. COMO TOMAR EXFORGE®

Para obtener óptimos resultados y reducir el riesgo de aparición de efectos secundarios, es extremadamente importante que usted tome este medicamento exactamente como el médico se lo ha dicho. Exforge® es para uso oral únicamente.

No sobrepase la dosis recomendada.

Cantidad de Exforge® que debe tomar

El médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de Exforge® debe tomar.



Según como usted responda al tratamiento, podrá indicarle una dosis mayor o menor.

La dosis recomendada de Exforge® es un comprimido recubierto con película al día.

Cuándo debe tomar Exforge®

Exforge® se toma todos los días a la misma hora, esto lo ayudará a recordar cuando Ud. deba tomar su medicamento.

Exforge® se puede tomar con o sin alimentos.

Cómo debe tomar Exforge®

Ingiera los comprimidos con un vaso con agua.

Cuánto tiempo debe tomar Exforge®

Continúe tomando Exforge® como se lo indicó su médico.

Si Ud. tiene preguntas acerca de por cuanto tiempo debe tomar Exforge®, consulte a su médico o farmacéutico.

Si se olvida de tomar Exforge®

Conviene tomar el medicamento todos los días a la misma hora, preferentemente por la mañana. Si alguna vez se olvida de tomar Exforge®, tómelo en cuanto se acuerde y luego tome la próxima dosis cuando llegue el momento. No obstante, si ya es tiempo de tomar la segunda dosis, no tome la dosis que olvidó. No duplique la dosis para compensar la dosis olvidada.

Si toma más Exforge® de lo debido

Si usted ha tomado por accidente demasiados comprimidos de Exforge®, consulte con el médico de inmediato.

Si suspende el tratamiento con Exforge®

La suspensión del tratamiento con Exforge® puede agravar su enfermedad. No deje de tomar este medicamento a menos que el médico se lo indique.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como todos los medicamentos, los pacientes tratados con Exforge® pueden experimentar efectos secundarios, si bien no todo el mundo los padece.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves.

Raros (afectan como mucho a 1 de cada 1000 pacientes):

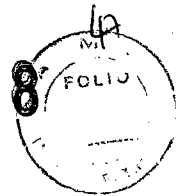
Reacciones alérgicas con síntomas tales como erupción cutánea, picazón, hinchazón de rostro, labios o lengua, dificultad para respirar, tensión arterial baja.

Si usted padece alguno de estos efectos, comuníquelo al médico de inmediato.

Otros posibles efectos secundarios son:

Frecuentes (afectan como mucho a 1 de cada 10 pacientes):

Síntomas parecidos a los de la gripe; congestión nasal; dolor de garganta y malestar al deglutir; dolor de cabeza; hinchazón de brazos, manos, piernas,



tobillos o pies; cansancio, rubefacción y sensación de calor en el rostro o el cuello.

Poco frecuentes (afectan como mucho a 1 de cada 100 pacientes):

Mareo; náuseas y dolor de vientre; boca seca; somnolencia, hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies; vértigo; latido acelerado del corazón, también palpitaciones; mareo al ponerse de pie; tos; diarrea; estreñimiento; erupción cutánea; enrojecimiento de la piel; hinchazón de articulaciones, dolor de espalda, dolor de articulaciones.

Raros (afectan como mucho a 1 de cada 1000 pacientes):

Ansiedad o angustia; zumbido de oído; desmayo; producción de orina mayor de lo normal o sensación de necesidad imperiosa de orinar; dificultad para conseguir o mantener una erección; sensación de pesadez; tensión arterial baja con síntomas tales como mareo, sensación de vahído, excesiva transpiración; erupción cutánea generalizada; picazón; espasmo muscular.

Si alguno de estos efectos son graves comuníquelo al médico.

También se pueden producir otros efectos indeseados con la amlodipina o el valsartan por separado, por ejemplo:

Amlodipina

Sangrado espontáneo o hematomas (posible síntomas de trombocitopenia); fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (posible síntomas de leucocitopenia); sensación de entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies (posible síntomas de neuropatía periférica); latidos irregulares del corazón (posible síntomas de fibrilación auricular); latido lento del corazón (posible síntomas de bradicardia); dolor en el pecho repentino y opresivo (posible síntomas de infarto de miocardio); erupción, fiebre, picazón (posible síntomas de vasculitis); dolor agudo de arriba del estómago (posible síntomas de pancreatitis); piel y ojos amarillentos, náuseas, pérdida del apetito, orina de color claro (posible síntomas de hepatitis); hinchazón principalmente de la cara y la garganta (posible síntomas de angioedema); erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel (posible síntomas de eritema multiforme); erupción, enrojecimiento de la piel, formación de ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (posible síntomas de Síndrome de Steven-Johnson).

Valsartan

Menor número de células blancas de la sangre, lo cual puede aumentar el riesgo de infección.

Si usted padece alguno de estos efectos, comuníquelo al médico de inmediato.

Si usted nota algún efecto no señalado en este prospecto, por favor, hágalo saber al médico o al farmacéutico.

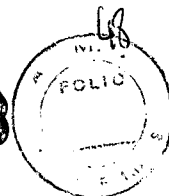
PRESENTACIONES

Exforge® 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg, 5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg: Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL

3478



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Exforge® 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg: Conservar en el envase original a una temperatura ambiente entre 15-25°C y protegido de la humedad.

Exforge® 5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg: Conservar en el envase original a una temperatura ambiente menor de 30°C y protegido de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53.884

® Marca registrada

Exforge® 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg. – Industria Española.

Elaborado en: Novartis Farmacéutica S.A., Barbera del Valles, Barcelona, España.

Exforge® 5/320 mg, 10/320 mg. – Industria Suiza.

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - Buenos Aires – C1429DUC Capital Federal

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

CDS: 11.01.2012

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada