



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-2789-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2019-04002702-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-04002702-APN-DGA#ANMAT 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EXFORGE / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EXFORGE 5mg/80mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg – VALSARTAN 80 mg; EXFORGE 5 mg/160 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg – VALSARTAN 160 mg; EXFORGE 10 mg/160 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg – VALSARTAN 160 mg; EXFORGE 5 mg/320 mg: ; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg – VALSARTAN 320 mg; EXFORGE 10 mg/320 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg – VALSARTAN 320 mg; 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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EXFORGE / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EXFORGE 5mg/80mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg – VALSARTAN 80 mg; EXFORGE 5 mg/160 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg – VALSARTAN 160 mg; EXFORGE 10 mg/160 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg – VALSARTAN 160 mg; EXFORGE 5 mg/320 mg; ; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg – VALSARTAN 320 mg; EXFORGE 10 mg/320 mg: AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg – VALSARTAN 320 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-09102218-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.884, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

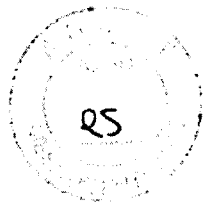
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-04002702-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.03.26 13:11:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT.30715117564
Date: 2019.03.26 13:11:50 -0300'



PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

ORIGINAL

EXFORGE®
AMLODIPINA/VALSARTAN
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

FÓRMULA

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

Amlodipina (como besilato).....5 mg
Valsartán.....80 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 54,06 mg; crospovidona 20,00 mg; sílice anhidra coloidal 1,50 mg; estearato de magnesio 4,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 5,71 mg; polietilenglicol 4000 0,57 mg; talco 0,57 mg; dióxido de titanio 0,63 mg; óxido de hierro amarillo 0,52 mg.

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

Amlodipina (como besilato).....5 mg
Valsartán.....160 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 109,06 mg; crospovidona 40,00 mg; sílice anhidra coloidal 3,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29 mg; polietilenglicol 4000 0,93 mg; talco 0,93 mg; dióxido de titanio 1,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,83 mg.

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

Amlodipina (como besilato).....10 mg
Valsartán.....160 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 108,13 mg; crospovidona 40,00 mg; sílice anhidra coloidal 3,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29 mg; polietilenglicol 4000 0,93 mg; talco 0,93 mg; dióxido de titanio 1,70 mg; óxido de hierro amarillo 0,15 mg; óxido de hierro rojo 0,0021 mg.

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

Amlodipina (como besilato).....5 mg
Valsartán.....320 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 501,96 mg; glicolato sódico de almidón 6,00 mg; crospovidona 60,00 mg; sílice anhidra coloidal 6,00 mg; estearato de magnesio 18,90 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 17,86 mg; polietilenglicol 4000 1,78 mg; talco 1,78 mg; óxido de hierro amarillo 3,60 mg; óxido de hierro rojo 0,18 mg.



ORIGINAL

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

Amlodipina (como besilato).....10 mg
Valsartán.....320 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 495,03 mg; glicolato sódico de almidón 6,00 mg; crospovidona 60,00 mg; sílice anhidra coloidal 6,00 mg; estearato de magnesio 18,90 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 17,86 mg; polietilenglicol 4000 1,78 mg; talco 1,78 mg; dióxido de titanio 1,97 mg; óxido de hierro amarillo 1,81 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antagonista de los receptores de la angiotensina II (valsartán) combinado con un derivado dihidropiridínico (amlodipina). Código ATC: C09D B01.

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.

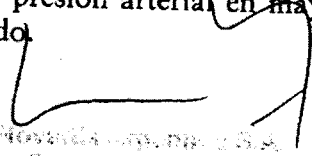
La elección de Exforge® como tratamiento inicial antihipertensivo se deberá basar en una evaluación de los riesgos y beneficios potenciales, incluyendo si el paciente puede tolerar la menor dosis de Exforge®.

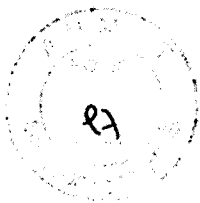
Los pacientes con hipertensión arterial grado II (moderada) tienen un riesgo relativamente alto de eventos cardiovasculares (como por ejemplo accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos, e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas visuales, por lo tanto un tratamiento rápido es clínicamente 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

Farmacodinamia

Exforge® combina 2 compuestos antihipertensivos que actúan de forma complementaria para controlar la presión arterial en los pacientes con hipertensión idiopática: amlodipina, que pertenece a la clase de los bloqueantes de canales de calcio, y 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.


FARMACIA COMPANIA S.A.
Farm. San Cristóbal
Caracas, V.Z.
R.F. 201904430191-APN-DGA-ANMAT
R.F. 20190209101966-APN-DERMA-ANMAT
2



Amlodipina

ORIGINAL

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 amlodipina se debe a 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 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, amlodipina produce vasodilatación y ésta a su vez una reducción de la tensión arterial 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 han demostrado de forma general 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, 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 co-administró con betabloqueantes a seres humanos.

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.

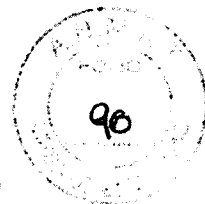
Amlodipina ejerce efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica y cardiopatía isquémica documentada con una angiografía.

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 conocidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT_1 con valsartán pueden estimular el receptor AT_2 no bloqueado, lo

IE-2019-04470194-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT

3



que, aparentemente, contrarresta el efecto del receptor AT₁. Valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT₁ que por el AT₂ (unas 20000 veces mayor).

Valsartán no inhibe la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), conocida también como quininasa 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 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 ($p < 0,05$). 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 1 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 valsartán 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. Además, en pacientes post-IM, se ha visto que valsartán reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción de ventrículo izquierdo a consecuencia de un infarto de miocardio.

Farmacocinética

Linealidad

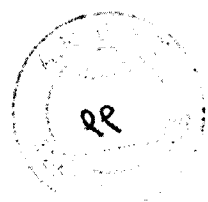
Valsartán y amlodipina presentan una farmacocinética lineal.

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.

IE-2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
IP-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

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. Amlodipina atraviesa la placenta y se excreta a través de la leche materna.

Biotransformación

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.

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%. Los alimentos reducen la exposición a valsartán (valorada a través del Área Bajo la Curva -ABC-) 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 valsartán son similares en los grupos con y sin ayuno. Esta reducción del ABC, sin embargo, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

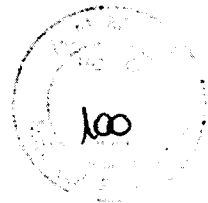
El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras la administración intravenosa es de alrededor de 17 L, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. Valsartán se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94 al 97%), sobre todo a la albúmina.

Biotransformación

Valsartán no se biotransforma en alto grado, 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 ABC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. San Isidro
Calle 14 de Julio 1152
Buenos Aires, Argentina
Teléfono: 011-4381-1152
Fax: 011-4381-1152
E-mail: ventas@novartis.com.ar
Apudación

ORIGINAL



Eliminación

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

Valsartán-Amlodipina

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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 pacientes de edad avanzada.

La exposición sistémica a valsartán es algo más elevada en los pacientes de edad avanzada que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello revista importancia clínica.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no modifica de forma significativa la farmacocinética de amlodipina. No existe ninguna co-relación aparente entre la función renal (determinada por medio de la depuración de creatinina) y la exposición a valsartán (valorada a través del ABC) 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").

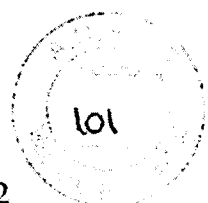
Insuficiencia hepática

En los pacientes con deterioro hepático la depuración de amlodipina es menor y ello redundará en un aumento de ABC de alrededor del 40 al 60%. En los pacientes con insuficiencia hepática crónica de leve a moderada la exposición a valsartán (valorada a través de las cifras de ABC) 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").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Genio Int'l S.A.
Dir. de Asesoría Médica y Científica
C/ Director General de Asesoría Médica y Científica
Avenida de los Corrientes 1152
Buenos Aires, Argentina

Reg. de Asesoría Médica y Científica N° 2019-09101966-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL



ESTUDIOS CLÍNICOS

Más de 1400 pacientes hipertensos recibieron Exforge® 1 vez al día en 2 ensayos controlados con placebo. El efecto antihipertensivo de 1 dosis única de la asociación perduró durante 24 horas.

Se estudió Exforge® (asociación de besilato de amlodipina y valsartán) en 2 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), Exforge®, 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), Exforge®, en dosis de 10/160 mg y 10/320 mg, redujo la presión 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 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/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 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/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 presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg y < 120 mmHg. En este estudio (presión arterial inicial de 171/113 mmHg), un régimen de Exforge® 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.

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 valsartán y amlodipina en un solo comprimido en todos los niveles de presión arterial basal.

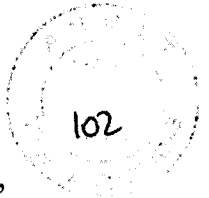
En 2 estudios con seguimiento prolongado el efecto de Exforge® se mantuvo por más de 1 año. La retirada brusca de Exforge® no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

Novartis Argentina S.A.
Calle 14 de Julio 1000, 1000 Montevideo, Uruguay
Tel: +598 2 209 1010
Fax: +598 2 209 1011
E-mail: novartis@novartis.com.uy
www.novartis.com.uy

Reg. N.º 2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
Reg. N.º 2019-09101966-APN-DERMA#ANMAT

7

ORIGINAL



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

Eficacia en subgrupos poblacionales

En los estudios controlados, doble ciego, la respuesta a Exforge® no se vio influenciada por la edad, el género, la raza y/o índice de masa corporal (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²).

Se realizaron dos estudios doble ciego, controlados con tratamiento activo donde Exforge fue administrado como terapia inicial. En un estudio, un total de 572 pacientes negros con hipertensión moderada a severa fueron aleatorizados para recibir una combinación de amlodipina/valsartán o amlodipina como monoterapia durante 12 semanas. La dosis inicial de amlodipina/valsartán fue 5/160 mg por 2 semanas con una titulación forzada a 10/160 mg por 2 semanas seguido de una titulación opcional a 10/320 mg por 4 semanas y una adición opcional de Hidroclorotiazida 12,5 mg durante 4 semanas. La dosis inicial de amlodipina fue 5 mg por 2 semanas con una titulación forzada a 10 mg por 2 semanas, seguido de una titulación opcional a 10 mg por 4 semanas y una adición opcional de hidroclorotiazida 12,5 mg por 4 semanas.

En el punto de valoración primario de 8 semanas, la diferencia en el tratamiento de amlodipina/valsartán y amlodipina fue 6,7/2,8 mmHg.

En otro estudio de diseño similar, un total de 646 pacientes con hipertensión moderada a severa (MSSBP de ≥ 160 mmHg y < 200 mmHg) fueron aleatorizados para recibir una combinación de amlodipina/valsartán o amlodipina como monoterapia por 8 semanas. La dosis inicial de amlodipina/valsartán fue 5/160 mg por 2 semanas con una titulación forzada a 10/160 mg por 2 semanas, seguido de una adición opcional de hidroclorotiazida 12,5 mg por 4 semanas. La dosis inicial de amlodipina fue 5 mg por 2 semanas con una titulación forzada a 10 mg por 2 semanas, seguido de una adición opcional de hidroclorotiazida 12,5 mg por 4 semanas. En el punto de valoración primario de 4 semanas, la diferencia en el tratamiento de amlodipina/valsartán y amlodipina fue 6,6/3,9 mmHg.

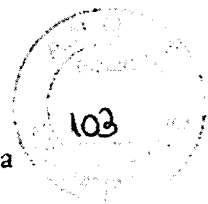
Estudio EXCITE (Experiencia con amlodipina y valsartán en hipertensión, EXperienCe of amlodipine and valsartán in hypErtension)

En un estudio abierto, no controlado, 9794 pacientes hipertensos en 13 países del Medio Este y Asia fueron tratados acorde a la práctica clínica de rutina y observados prospectivamente por 26 semanas. Un total de 8603 pacientes recibieron amlodipina/valsartán y 1191 pacientes recibieron amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida. De estos pacientes, el 15,5% fueron de edad avanzada, el 32,5% fueron obesos, el 31,3% tenían diabetes y el 9,8% tenía hipertensión sistólica aislada. Ambas combinaciones de un solo comprimido de amlodipina/valsartán y amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida, respectivamente, se asociaron con reducciones medias de presión sistólica/diastólica clínicamente significativas en la población total (-31.0/-16.6 mmHg y -36.6/-17.8 mmHg, respectivamente).

Estos resultados fueron consistentes a pesar de la edad, el índice de masa corporal y el estado diabético. De manera similar, se observaron reducciones de

IF-2019-04430104-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



la PA sistólica clinicamente significativas en pacientes con hipertensión sistólica aislada (-25.5 mmHg y -30.2 mmHg, respectivamente).

Estudios asiáticos (pacientes chinos y taiwaneses)

Tres estudios asiáticos que incluyen más de 12000 pacientes con hipertensión, la mayoría de origen chino, demostraron similar eficacia y seguridad de Exforge® en comparación con estudios de registro global en pacientes de distintos orígenes, pero con predominancia de pacientes caucásicos.

En un estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, observacional en China, en el que participaron 11.422 pacientes hipertensos incluyendo 16,5 % pacientes con diabetes y 3,1% con insuficiencia renal, Exforge® demostró significancia clínica y reducciones estadísticamente significativas en la Presión Sanguínea Sistólica Media en Posición Sentada (MSSBP) y en la Presión Sanguínea Diastólica Media en Posición Sentada (MSDBP) (reducciones medias de 27,1 y 15,3 mmHg, respectivamente; $p < 0,0001$) luego de 8 semanas de tratamiento. La presión arterial originalmente definida para pacientes con diabetes o insuficiencia renal es de $< 130/80$ mmHg, y $< 140/90$ mmHg para todos los demás pacientes, fue alcanzada por el 66,1% de los pacientes a la semana 8. La presión arterial definida unificada ($< 140/90$ mmHg para todos los pacientes) fue alcanzada por el 76,8% de los pacientes a la semana 8.

En un estudio multicéntrico, aleatorio, abierto, controlado, de grupos paralelos en China de Exforge® comparado con un Sistema Terapéutico Gastrointestinal (GITS) con nifedipina, en el que participaron 564 pacientes hipertensos incluyendo 9,2 % (grupo Exforge®) y 9,7% (grupo GITS con nifedipina) de los pacientes con diabetes, Exforge® resultó en una reducción de las medias MSSBP y MSDBP superior a 5,8 y 4,0 mmHg comparado con el grupo GITS con nifedipina (reducciones en la media de 16,6 y 8,6 mmHg con Exforge® vs. 10,8 y 4,6 mmHg con el grupo GITS con nifedipina) luego de 12 semanas de tratamiento. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la presión arterial objetivo ($< 140/90$ mmHg o $< 130/80$ mmHg, en ausencia o presencia de diabetes mellitus, respectivamente) fue significativamente superior con Exforge® (79,0%) vs. el grupo GITS con nifedipina (57,4%; $p < 0,0001$).

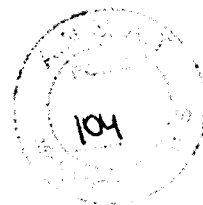
En un estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, observacional en Taiwan, en el que participaron 1.029 pacientes hipertensos incluyendo 39,8% con diabetes, Exforge® (administrado en monoterapia o en terapia concomitante) produjo reducciones medias de 12,5 y 6,5 mmHg en MSSBP y MSDBP, respectivamente, luego de 12 semanas de tratamiento. En general, 48,3% de los pacientes que recibieron Exforge® alcanzaron la presión arterial terapéutica deseada.

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Amlodipina / Valsartán

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

IF-2019-09101966-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT
Página 151 de 340
Página 9 de 24



En un estudio de toxicidad oral de 13 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 y en hembras que recibieron dosis $\geq 7,5/120$ mg/kg/día de amlodipina-valsartán. Dichos efectos no se observaron con ninguna de las dosis del estudio de 13 semanas de duración en los monos títes; solamente se percibió inflamación del intestino grueso en los títes que recibieron dosis elevadas (sin efectos con dosis $\leq 5/80$ mg/Kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los ensayos clínicos con valsartán-amlodipina (Exforge®) no fueron más frecuentes que los que se aprecian con las monoterapias respectivas.

No se realizaron estudios de mutagenia, clastogenia, carcinogenia y de toxicidad para la función reproductora con la asociación de amlodipina y valsartán, 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/m^2 , basado en el peso de un paciente de 50 Kg).

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

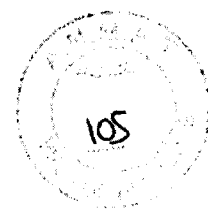
Valsartán

Datos preclínicos revelaron que no hay riesgo especial para los humanos basado en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y efectos en la fertilidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo

En diversos estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales, no hubo hallazgos que pudieran excluir el uso de dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/Kg/día 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 (nitrógeno ureico en sanguíneo ligeramente elevada, y hiperplasia tubular renal y basofilia en machos). En las ratas, estas dosis (200 y 600 mg/Kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces mayores que las dosis máximas recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2 (los cálculos suponen 1 dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 Kg). En monos títes, a dosis comparables, los cambios fueron similares aunque más graves, sobre todo en el riñón, donde los cambios desarrollados (nefropatía), presentaron aumento del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina. La hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares también se observó en ambas especies. Todos los cambios se

ORIGINAL



consideran causados por el efecto farmacológico de valsartán que produce hipotensión prolongada, especialmente en monos títes. A dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

Toxicidad reproductiva

Valsartán no produjo efectos adversos sobre el rendimiento de la reproducción en ratas machos y hembras a dosis orales de 200 mg/Kg/día, aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (asumiendo una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Mutagenicidad

Valsartan no tiene potencial mutagénico a nivel genético o cromosómico, investigado en varios estudios de genotoxicidad estándares "In vitro" e "In vivo".

Carcinogénesis

No hubo evidencia de carcinogenicidad cuando valsartan fue administrado en la dieta de ratones y ratas por 2 años a dosis de 160 y 200 mg/Kg/día, respectivamente.

POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Se puede administrar la asociación farmacológica de Exforge® cuando la presión arterial del paciente no pueda controlarse adecuadamente con monoterapia antihipertensiva. La dosis recomendada es 1 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 los efectos de practicidad, se pueden sustituir los comprimidos en forma separada de valsartán 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.

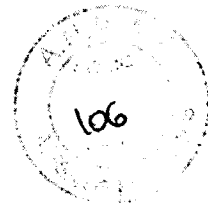
Para la terapia inicial, la dosis inicial habitual es Exforge® 5/80 mg 1 vez al día. La dosis puede aumentarse después de 1 a 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de 1 comprimido de 10/320 mg 1 vez al día, según sea necesario para controlar la presión arterial. Exforge® no está recomendado como tratamiento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

La dosis máxima es 10/320 mg.

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

Novartis Argentina S.A.
Form. 2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
IF 2019-09101966-APN-DER#ANMAT

Indicaciones de uso: S.N. 11521



ORIGINAL

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. Se debe considerar empezar con la dosis más baja de amlodipina disponible. La concentración más baja de Exforge® contiene 5 mg de amlodipina (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.

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o más)

Dado que ambos componentes de la asociación son igualmente bien tolerados cuando se administran en dosis similares a pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años) o más jóvenes, no se requiere ajustar la dosis de inicio. Se debe considerar empezar con la dosis más baja de amlodipina disponible. La concentración más baja de Exforge® contiene 5 mg de amlodipina (ver "Propiedades farmacodinámicas").

CONTRAINDICACIONES

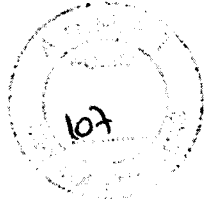
- Hipersensibilidad conocida a amlodipina, valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo (ver "Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo").
- Uso concomitante de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II), incluyendo valsartán, o de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) con aliskiren en pacientes con diabetes tipo 2 (ver "Interacciones - Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona").

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 hipernatrémicos 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 cercana al inicio del tratamiento.

12
Página 12 de 24



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

Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar los niveles de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de los niveles de potasio séricos.

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 plasmática 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.

El uso de los ARA II, incluyendo valsartán, o de inhibidores de ECA con aliskiren debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL/min) (ver "Interacciones - Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina").

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

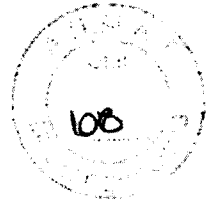
Valsartán se elimina principalmente inalterado por vía biliar; en cambio, amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado. En consecuencia, se debe tener sumo cuidado a la hora de administrar Exforge® a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (ver "Propiedades farmacodinámicas").

Angioedema

En algunos pacientes tratados con valsartán, ha sido reportado angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua. 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®

IF-2019-04130184-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

Se puede desarrollar empeoramiento de la angina de pecho e infarto agudo de miocardio 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.

Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

Se debe tener precaución mientras se co-administren los ARA, como valsartán, con otros agentes bloqueantes del SRAA, como los IECA o aliskiren (ver "Interacciones"- "Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) con ARA, IECA o aliskiren").

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, rifonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipina mayor que

IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



diltiazem. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se administra amlodipina con inhibidores de la CYP3A4.

Jugo de pomelo:

La exposición de amlodipina puede verse incrementada cuando se administra conjuntamente con jugo de pomelo debido a la inhibición del CYP3A4. Sin embargo, la administración concomitante de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipina en 20 voluntarios sanos no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de la amlodipina.

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 amlodipina es co-administrada con inductores de la CYP3A4. (tales como rifampicina, *hypericum perforatum*).

En monoterapia, 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, sildenafilo, asociaciones de antiácidos, antiflatulentos como gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) con ARA, IECA o aliskiren: el uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, con otros agentes que actúan sobre el SRAA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes tratados con Exforge® y otros agentes que afectan al SRAA (ver "PRECAUCIONES").

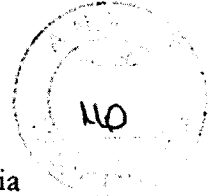
El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán o de IECA con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 mL/min) (ver "PRECAUCIONES").

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

Potasio: el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar los niveles de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de los niveles 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

IFC2019-09161968-APN-DERMANMAT



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 valsartán en pacientes tratados concomitantemente con AINEs.

Litio: se reportaron aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante. Si también se utiliza un diurético, el riesgo de toxicidad por litio presumiblemente puede aumentar aún más con Exforge®.

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

En monoterapia con 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.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo

Embarazo

Resumen de riesgos

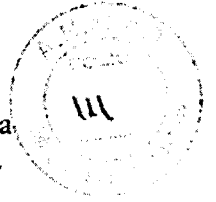
Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Exforge® no debe utilizarse durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"). Teniendo en cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Se ha notificado que 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 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.

No hay adecuada información clínica del uso de 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 de toxicidad preclínica"). No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. C.A. IP-2019-04130124-APN-DGA#ANMAT
 Of. de Registro de Medicamentos
 Directorio Público, 14 de Julio 1521
 Av. Corrientes 1100

ORIGINAL

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



Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La hipertensión en el embarazo incrementa el riesgo materno de pre-eclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el mismo (por ejemplo, necesidad de realizar una cesárea, y hemorragia postparto). La hipertensión incrementa el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal/neonatal

El oligohidramnios en mujeres embarazadas que usan drogas que actúan en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede resultar en lo siguiente: disminución de la función renal fetal dando lugar a anuria y falla renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas incluyendo hipoplasia craneal, hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a una terapia con antagonistas del receptor angiotensina II (ARA II), debe considerarse un monitoreo fetal apropiado.

Los infantes cuyas madres hayan sido tratadas ARA II durante el primer trimestre, deben ser observados de cerca por hipotensión.

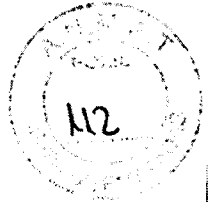
Datos en animales

Valsartan y amlodipina: En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas que recibieron dosis orales de de amlodipina/ valsartán de 5:80 mg/kg/día, 10:160 mg/kg/día y 20:320 mg/kg/día, se reportaron efectos maternos y fetales relacionados con el tratamiento (retrasos y alteraciones en el desarrollo observados en presencia de toxicidad materna significativa) con la combinación de dosis alta. El nivel de dosis donde no se observan efectos adversos (NOAEL) para los efectos embriofetales fue 10:160 mg/kg/día de amlodipina/valsartán. Estas dosis son, respectivamente, 4.3 y 2.7 veces la exposición sistémica en humanos que reciben la MRHD (10/320 mg / 60 kg).

Valsartan: En los estudios de desarrollo embriofetal realizado en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad en asociación con toxicidad materna en ratas a dosis de valsartán de 600 mg/kg/día, aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/kg y un paciente de 60 kg) y en conejos a dosis de 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente en 60 kg). No hubo evidencia de toxicidad materna o fetotoxicidad en ratones con dosis de hasta 600 mg/kg/día, aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 k).

Amlodipina: No se observó evidencia de teratogenicidad o toxicidad embrio/fetal cuando ratas y conejas preñadas fueron tratadas oralmente con maleato de

IF-2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
IP-2019-09101968-APN-DERM#ANMAT



amlodipina a dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día durante sus respectivos períodos principales de organogénesis.

Sin embargo, el tamaño de la camada disminuyó significativamente (en aproximadamente 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó significativamente (aproximadamente 5 veces). A esta dosis, amlodipine mostró una prolongación tanto del período de gestación como la duración del trabajo de parto en ratas.

Lactancia

No se sabe si valsartán pasa a la leche materna. Se reportó que la amlodipina se excreta en la leche materna humana. La proporción de dosis materna recibida por el lactante ha sido estimada con un rango intercuartílico de 3-7 %, con un máximo de 15%. El efecto de la amlodipina en los infantes no se conoce. Valsartán se excretó en la leche de ratas lactantes. Así pues, no se aconseja el uso de Exforge® durante la lactancia.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Como cualquier otro fármaco que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Exforge D no debe ser utilizado en mujeres que planean quedar embarazadas. El médico prescriptor debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas sobre el potencial riesgo de estos agentes durante el embarazo.

Infertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Se ha estudiado la seguridad de Exforge® en 5 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®

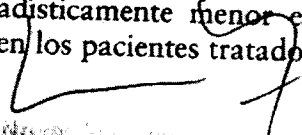
Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes:</i>	Rinofaringitis, gripe.
Trastornos del sistema inmunitario	
<i>Raros:</i>	Hipersensibilidad.

IE-2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT

Trastornos oculares	
<i>Raros:</i>	Trastornos visuales.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Raros:</i>	Ansiedad
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>Raros:</i>	Acúfenos.
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Taquicardia, palpitaciones.
<i>Raros:</i>	Síncope.
Trastornos vasculares	
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipotensión ortostática.
<i>Raros:</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>Raros:</i>	Hiperhidrosis, exantema, prurito.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
<i>Poco frecuentes:</i>	Inflamación articular, dolor de espalda, artralgia.
<i>Raros:</i>	Espasmos musculares, sensación de pesadez.
Trastornos renales y urinarios	
<i>Raros:</i>	Polaquiuria, poliuria.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
<i>Raros:</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%).


 N° 2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
 N° 2019-09101966-APN-DERM#ANMAT



Evaluación de laboratorio

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartán/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/valsartán (5,5%) y valsartán 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

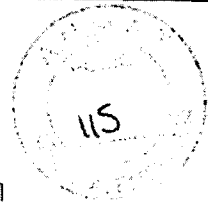
Otras experiencias adversas adicionales notificadas con amlodipina en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el medicamento del estudio, se presentan en la Tabla 2.

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 2 - Reacciones adversas con amlodipina en monoterapia

Trastornos oculares	
<i>Poco frecuentes:</i>	Diplopia.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
<i>Muy raros:</i>	Trombocitopenia, leucocitopenia.
Trastornos del sistema inmune	
<i>Muy raros:</i>	Reacciones alérgicas.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
<i>Muy raros:</i>	Hiper glucemia.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Insomnio, cambios de humor.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Poco frecuentes:</i>	Temblor, hipoestesia, disgeusia.
<i>Muy raros:</i>	Neuropatía periférica, hipertonia.
Trastornos cardíacos	
<i>Muy raros:</i>	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
<i>Muy raros:</i>	Vasculitis.

IF-2019-04430194-ARN-DGA#ANMAT
 IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT
 20



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Disnea, rinitis.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vómitos, dispepsia.
<i>Muy raros:</i>	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival.
Trastornos hepato biliares	
<i>Muy raros:</i>	Hepatitis, ictericia.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuentes:</i>	Alopecia, purpura, decoloración de la piel, fotosensibilidad.
<i>Muy raros:</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 raros:</i>	Aumento enzimas hepáticas (casi siempre indicativa de colestasis).

Valsartán

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 3 – Reacciones adversas con valsartán 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.

IF-2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
 IF-2019-09161966-APN-DERMA#ANMAT

Trastornos del metabolismo y la nutrición	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Aumento del potasio en sangre.
Trastornos vasculares	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Vasculitis.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Valores de la función hepática anormales, incluyendo aumento de la bilirrubina en sangre.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Angioedema, Dermatitis bullosa
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 en sangre.

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 sobredosificación con Exforge®. El principal síntoma de la sobredosificación de valsartan será probablemente la hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosificación 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.

La sobredosificación 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 sobredosificación 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 control 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 2 horas siguientes reduce significativamente la absorción del fármaco.

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

ORIGINAL



Es poco probable que valsartan o 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.

PRESENTACIONES

Exforge® 5 mg/80 mg, 10 mg/160 mg, 5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg: envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Exforge® 5 mg/160 mg: envases conteniendo 7, 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C y Proteger 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

Elaborado en:

Exforge® 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg:

Novartis Farmacéutica S.A. - Barberà del Vallès, Barcelona, España. Industria Española.

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza. Industria Suiza.

Exforge® 5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg:

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza. Industria Suiza

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

IE-2019-04438194-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT

23

ORIGINAL



Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 10/Sep/2018
Tracking number: N/A

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

IF-2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-09101966-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Febrero de 2019

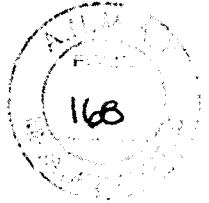
Referencia: EX-2019-04002702- NOVARTIS - Prospectos - Certificado N°53884

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.14 11:59:56 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.14 11:59:58 -03'00'



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

EXFORGE®
AMLODIPINA/VALSARTAN
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Exforge®
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No lo utilice para otras enfermedades. No se lo dé a otras personas dado que podría dañarlas aún si presentaran los mismos síntomas que usted.
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

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

Amlodipina (como besilato).....5 mg
Valsartán.....80 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 54,06 mg; crospovidona 20,00 mg; sílice anhidra coloidal 1,50 mg; estearato de magnesio 4,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 5,71 mg; polietilenglicol 4000 0,57 mg; talco 0,57 mg; dióxido de titanio 0,63 mg; óxido de hierro amarillo 0,52 mg.

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

Amlodipina (como besilato).....5 mg
Valsartán.....160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 109,06 mg; crospovidona 40,00 mg; sílice anhidra coloidal 3,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29 mg; polietilenglicol 4000 0,93 mg; talco 0,93 mg; dióxido de titanio 1,02 mg; óxido de hierro amarillo 0,83 mg.

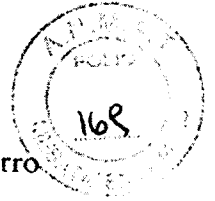
Cada comprimido recubierto de Exforge® 10 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (como besilato).....10 mg
Valsartán.....160 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 108,13 mg; crospovidona 40,00 mg; sílice anhidra coloidal 3,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,29 mg; polietilenglicol 4000 0,93 mg; talco 0,93 mg;

IF-2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09102218-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



dióxido de titanio 1,70 mg; óxido de hierro amarillo 0,15 mg; óxido de hierro rojo 0,0021 mg.

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

Amlodipina (como besilato).....5 mg
Valsartán.....320 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 501,96 mg; glicolato sódico de almidón 6,00 mg; crospovidona 60,00 mg; sílice anhidra coloidal 6,00 mg; estearato de magnesio 18,90 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 17,86 mg; polietilenglicol 4000 1,78 mg; talco 1,78 mg; óxido de hierro amarillo 3,60 mg; óxido de hierro rojo 0,18 mg.

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

Amlodipina (como besilato).....10 mg
Valsartán.....320 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 495,03 mg; glicolato sódico de almidón 6,00 mg; crospovidona 60,00 mg; sílice anhidra coloidal 6,00 mg; estearato de magnesio 18,90 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 17,86 mg; polietilenglicol 4000 1,78 mg; talco 1,78 mg; dióxido de titanio 1,97 mg; óxido de hierro amarillo 1,81 mg.

En este prospecto

- ¿Qué es Exforge® y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes y mientras esté tomando Exforge®?
- ¿Cómo tomar Exforge®?
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Exforge®?
- Presentaciones

¿Qué es Exforge® y para qué se utiliza?

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 presión arterial alta.

Exforge® se utiliza para tratar la presión arterial alta. Cuando la presión 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 presión arterial hasta niveles normales reduce el riesgo de padecer dichos trastornos.

Novartis
E-2019-04130194-APN-DGA#ANMAT
IP-2019-09102218-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



¿Cómo actúa Exforge®?

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 presión arterial. Valsartán bloquea los efectos de la angiotensina II. Como resultado de ambos procesos, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.

Si Ud. tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa Exforge® o por qué este medicamento le fue prescrito, por favor consulte a su médico.

¿Qué necesita saber antes y mientras esté tomando 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 a besilato de amlodipina o a valsartán 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 planea quedar embarazada.
- Si tiene alto nivel de azúcar en sangre y padece de diabetes tipo 2 (también llamada diabetes *mellitus* no insulino dependiente), mientras que usted esté tomando un medicamento para bajar la presión arterial llamado aliskiren.

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

Advertencias y precauciones

- 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 ha 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 está siendo tratado con un IECA o aliskiren.

IF-2019-04439194-APN-DGA#ANMAT
IP-2019-09102218-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

Comuníquese 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:

- Otros antihipertensivos, especialmente diuréticos, IECA o aliskiren.
- Medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, otros sustitutos salinos que contengan potasio u otras drogas que puedan aumentar los niveles de 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.
- Litio, un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.

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:

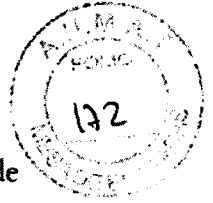
- Medicamentos utilizados para tratar y/o prevenir las infecciones fúngicas en la piel (tales como ketoconazol, itraconazol).
- Medicamentos utilizados para el tratamiento del SIDA o infecciones con HIV (tales como ritonavir, indinavir).
- Medicamentos empleados para el tratamiento de infecciones por bacterias (tales como claritromicina, telitromicina, rifampicina).
- Simvastatina (medicamento indicado para controlar los niveles elevados de colesterol).
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión (tales como hierba de San Juan, *hypericum perforatum*)

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

IF-2019-04436194-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09102218-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



con HIV (ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar el efecto de 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. Su médico decidirá si Exforge® es correcto para usted.

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 planea quedar embarazada. 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. Si usted está en período de lactancia, dígaselo al médico. No se recomienda el tratamiento con Exforge® durante la lactancia.

¿Cómo 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.

¿Cuánto Exforge® debo 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 1 comprimido recubierto 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.

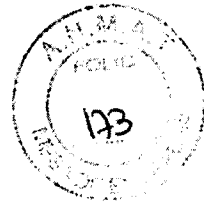
Cómo debe tomar Exforge®

Ingiera los comprimidos con un vaso con agua.

IF-2019-04430194-ARN-DGA#ANMAT
IF-2019-09102218-APN-DERM#ANMAT

5

ORIGINAL



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.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

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.

Posibles efectos adversos

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, presión arterial baja.

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

Otros posibles efectos secundarios son:

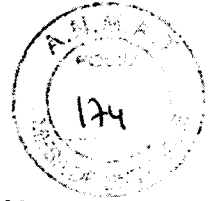
Frecuentes (afectan como mucho a 1 de cada 10 pacientes):

Síntomas parecidos a los de la gripe; congestión nasal; dolor de garganta y malestar al tragar; dolor de cabeza; hinchazón de brazos, manos, piernas, tobillos o pies; cansancio, rubefacción y sensación de calor en el rostro o el cuello.

IF-2019-04430194-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-09102218-APN-DERM#ANMAT

6

ORIGINAL



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

Mareo; náuseas y dolor abdominal; 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; zumbido de oído; desmayo; producción de orina mayor de lo normal o sensación de necesidad urgente de orinar; dificultad para conseguir o mantener una erección; sensación de pesadez; presión arterial baja con síntomas tales como mareo, sensación de vahído, excesiva transpiración; erupción cutánea generalizada; picazón; espasmo muscular.

Si alguno de estos efectos es grave comuníquelo al médico.

También se pueden producir otros efectos indeseados con amlodipina o valsartán por separado y que pueden ser serios, 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 arriba del estómago (posible síntomas de pancreatitis); piel y ojos amarillentos, náuseas, pérdida del apetito, orina de color oscuro (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).

Valsartán

Menor número de células blancas de la sangre, lo cual puede aumentar el riesgo de infección. Ampollas en la piel (signos de dermatitis bullosa).

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.

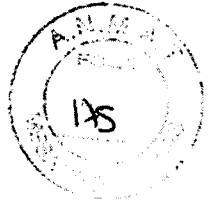
¿Cómo conservar Exforge®?

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

IF-2019-04439184-ARN-DGA#ANMAT
IF-2019-09102218-ARN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Presentaciones

Exforge® 5 mg/80 mg, 10 mg/160 mg, 5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg: envases conteniendo 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Exforge® 5 mg/160 mg: envases conteniendo 7, 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

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

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

®Marca Registrada

Elaborado en:

Exforge® 5 mg/80 mg, 5 mg/ 160 mg, 10 mg/160 mg:

Novartis Farmacéutica S.A. - Barberà del Vallès, Barcelona, España. Industria Española.

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza. Industria Suiza.

Exforge® 5 mg/320 mg, 10 mg/320 mg:

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza. Industria Suiza

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 10/Sep/2018

Tracking number: N/A

IF 2019-04430194-APN-DGA-ANMAT
IF 2019-09102248-APN-DERM-ANMAT

8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-09102218-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2019-04002702- NOVARTIS - Inf. pacientes - Certificado N°53884

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.14 12:00:21 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.14 12:00:22 -03'00'