



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

DISPOSICIÓN Nº **7 9 3 5**

BUENOS AIRES, 23 NOV 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017168-08-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

57  
X ✓



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

**DISPOSICIÓN Nº 7 9 3 5**

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

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

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

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

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

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

✓



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

DISPOSICIÓN Nº **7 9 3 5**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AMLODIPINA VALSARTAN PENN y nombre/s genérico/s AMLODIPINA +VALSARTAN, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por PENN PHARMACEUTICALS S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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



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

DISPOSICIÓN N° **7 9 3 5**

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la  
norma legal vigente.

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

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-017168-08-2

DISPOSICIÓN N°: **7 9 3 5**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7935**

Nombre comercial: AMLODIPINA VALSARTAN PENN

Nombre/s genérico/s: AMLODIPINA +VALSARTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Elaboración hasta el granel, blisteadado y acondicionamiento: Vicrofer SRL: Santa Rosa 3676, San Fernando, Pcia. de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AMLODIPINA VALSARTAN PENN.

Clasificación ATC: C09DB01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Indicado en pacientes cuya presión sanguínea no es adecuadamente controlada por la monoterapia.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

**7 9 3 5**

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.00 mg, TALCO 0.93 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.02 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.29 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 109.06 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.83 mg, POLIETILENGLICOL 4000 0.93 mg, CROSPVIDONA 40.00 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: Mantener en su envase original, entre 15°C y 25°C y protegido de la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AMLODIPINA VALSARTAN PENN.

Clasificación ATC: C09DB01.

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Indicado en pacientes cuya

5



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

presión sanguínea no es adecuadamente controlada por la monoterapia.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.00 mg, TALCO 0.93 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.70 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.29 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 108.13 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.0021 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.15 mg, POLIETILENGLICOL 4000 0.93 mg, CROSPVIDONA 40.00 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 Comprimidos recubiertos.

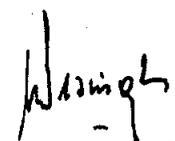
Contenido por unidad de venta: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: Mantener en su envase original, entre 15°C y 25°C y protegido de la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **7935**

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

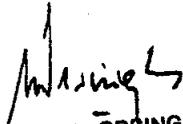


Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **7 9 3 5**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017168-08-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **7935**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. por PENN PHARMACEUTICALS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AMLODIPINA VALSARTAN PENN

Nombre/s genérico/s: AMLODIPINA +VALSARTAN

Industria: ARGENTINA.

5, Lugar/es de elaboración: Elaboración hasta el granel, blisteado y acondicionamiento: Vicrofer SRL: Santa Rosa 3676, San Fernando, Pcia. de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AMLODIPINA VALSARTAN PENN.  
7



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

Clasificación ATC: C09DB01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.  
Indicado en pacientes cuya presión sanguínea no es adecuadamente controlada por la monoterapia.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.00 mg, TALCO 0.93 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.02 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.29 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 109.06 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.83 mg, POLIETILENGLICOL 4000 0.93 mg, CROSPVIDONA 40.00 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: Mantener en su envase original, entre 15°C y 25°C y



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

protegido de la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AMLODIPINA VALSARTAN PENN.

Clasificación ATC: C09DB01.

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Indicado en pacientes cuya presión sanguínea no es adecuadamente controlada por la monoterapia.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.00 mg, TALCO 0.93 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.70 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9.29 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 108.13 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.0021 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.15 mg, POLIETILENGLICOL 4000 0.93 mg, CROSPVIDONA 40.00 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Presentación: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 Comprimidos recubiertos.



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

Contenido por unidad de venta: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y  
100 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: Mantener en su envase original, entre 15°C y 25°C y  
protegido de la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a PENN PHARMACEUTICALS S.A. el Certificado N° **565 19**,  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 23 NOV 2011 de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el  
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7 9 3 5**

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

AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

37

7935

PROYECTO DE PROSPECTO

**AMLODIPINA VALSARTAN PENN®**  
**AMLODIPINA**  
**VALSARTAN**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® de 5 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (como besilato) 5 mg

Valsartán 160 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Estearato de magnesio, Sílice coloidal anhidra, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Polietilenglicol 4000, Talco, c.s.

Cada comprimido recubierto de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® de 10 mg / 160 mg contiene:

Amlodipina (como besilato) 10 mg

Valsartán 160 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Estearato de magnesio, Sílice coloidal anhidra, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Polietilenglicol 4000, Talco, c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Valsartán: Antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II.

Amlodipina: Bloqueante de canales de calcio (derivado dihidropiridínico).  
(Código ATC: C09DB01)

**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

AMLODIPINA VALSARTAN PENN® es indicado en pacientes cuya presión sanguínea no es adecuadamente controlada por la monoterapia.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**ACCION FARMACOLOGICA:**

La amlodipina y el valsartán son dos compuestos antihipertensivos que actúan en 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 valsartán, un miembro de la clase de los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> 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 por separado.

Amlodipina: Inhibe el ingreso transmembranario de iones calcio en el interior del músculo liso vascular y cardíaco. La actividad antihipertensiva de la amlodipina se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
M. B. 13.772.1/1980

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 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 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 inótrópico 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 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.

**Valsartán:** Valsartán es un potente y específico antagonista del receptor de la angiotensina II con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el subtipo de receptor  $AT_1$ , responsable de los efectos consabidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor  $AT_1$  con valsartán puede estimular el receptor  $AT_2$  no bloqueado, lo que, aparentemente, contrarresta el efecto del receptor  $AT_1$ . Valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor  $AT_1$  y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor  $AT_1$  que por el  $AT_2$  (unas 20000 veces mayor).

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

en comparación con el 68,5 % de los tratados con un inhibidor de la ECA ( $p < 0,05$ ). El valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

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

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

Valsartán - Amlodipina: Más de 1400 pacientes hipertensos recibieron esta combinación 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 la asociación de amlodipina besilato y valsartán en dos ensayos controlados con placebo en pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica  $\geq 95$  mmHg y  $< 110$  mmHg. En el primer estudio (tensión arterial inicial de 153 / 99 mmHg), la asociación, 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), la asociación, 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 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 tensión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 160 mg de valsartán solamente.

Un ensayo multicéntrico, con distribución aleatoria, doble ciego, controlado con fármaco de referencia y de grupos paralelos, puso en evidencia la normalización de la 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 - 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 tensión arterial sistólica/distólica de 2,9/2,1 mmHg, en

  
 PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
 DIEGO ROMANI  
 PRESIDENTE

  
 PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
 ANTONIO...  
 M.N. 1472-1/1998

comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 10 mg de amlodipina solamente.

También se estudió la asociación amlodipina - valsartán en un estudio controlado con un tratamiento de referencia en el que participaron 130 pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg y  $< 120$  mmHg. En este estudio (tensión arterial inicial de 171 / 113 mmHg), un régimen de la asociación amlodipina - valsartán 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 dos estudios con seguimiento prolongado el efecto de la asociación amlodipina - valsartán se mantuvo por espacio de un año. La retirada brusca de esta asociación 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 amlodipina - valsartán puede proporcionar un control similar de la tensión arterial con menor edema.

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

#### **FARMACOCINETICA:**

**Linealidad:** Valsartán 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 en los pacientes hipertensos.

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

**Excreción:** La eliminación plasmática de amlodipina es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas. Tras la administración continua durante 7 u 8 días se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias. Un 10 % de amlodipina se excreta en la orina en forma inalterada, al igual que el 60 % de sus metabolitos.

#### **Valsartán:**

**Absorción:** Después de la administración oral de valsartán solo, éste alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas.

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

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

## AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

93 7935

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

**Excreción:** El valsartán se elimina en las heces (cerca del 83 % de la dosis) y la orina (en torno del 13 % de la dosis) principalmente en forma de fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática de valsartán 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 AMLODIPINA VALSARTAN PENN® 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 la asociación amlodipina - valsartán son equivalentes a las biodisponibilidades de ambos fármacos por separado en comprimidos individuales.

### **Poblaciones especiales:**

**Pediátrica:** No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

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

### **Insuficiencia renal:**

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

### **Insuficiencia hepática:**

En los pacientes con insuficiencia hepática 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 a valsartán (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 AMLODIPINA VALSARTAN PENN® a pacientes con insuficiencia hepática (véase el apartado Posología y Modo de Empleo, y Precauciones).

### **Datos de toxicidad preclínica:**

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

En un estudio de toxicidad oral de trece semanas de duración en ratas se apreciaron signos de inflamación del estómago glandular en los machos que recibieron dosis  $\geq 3 / 48$  mg / Kg / día de amlodipina - valsartán. Dichos efectos no se observaron en las hembras que recibieron dosis idénticas, ni

✓

tampoco con ninguna de las dosis del estudio de 13 semanas de duración en los monos tities; solamente se percibió inflamación del intestino grueso en los tities que recibieron dosis elevadas (sin efectos con dosis  $\leq 5 / 80 \text{ mg / Kg / día}$ ). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los ensayos clínicos con amlodipina – valsartán no fueron más frecuentes que en los que se aprecian con las monoterapias respectivas.

**POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO**

Se puede administrar la asociación farmacológica AMLODIPINA VALSARTAN PENN® cuando la tensión arterial del paciente no pueda controlarse adecuadamente con monoterapia antihipertensiva. La dosis recomendada es un comprimidos diario (las dosis farmacéuticas se detallan en el apartado Composición). 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 de valsartán y amlodipina por los de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® que proporcionan idénticas dosis de tales componentes.

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

**Personas de edad avanzada:**

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

**Niños y adolescentes:**

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

**Insuficiencia renal o hepática:**

No es necesario reajustar la dosis en los pacientes que padecen insuficiencia renal leve a moderada, pero se debe ejercer cautela a la hora de administrar AMLODIPINA VALSARTAN PENN® a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (véase el apartado Precauciones).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Embarazo (véase el apartado Precauciones).

**ADVERTENCIAS**

**Hiponatriemia o hipovolemia:**

Se ha observado una excesiva hipotensión en el 0,4 % de los pacientes con hipertensión no complicada que habían recibido tratamiento con la asociación amlodipina – valsartán 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 AMLODIPINA VALSARTAN PENN® o una supervisión médica atenta al inicio del tratamiento.

En caso de hipotensión con AMLODIPINA VALSARTAN PENN®, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, administrar una

## AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

45 7935

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 (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

### Retirada de betabloqueantes:

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

## PRECAUCIONES

### **Generales:**

Estenosis de la arteria renal: No se dispone de datos sobre el uso de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis en riñón solitario.

Trasplante de riñón: Hasta el día de hoy no se tienen antecedentes del uso inocuo de la asociación amlodipina - valsartán en pacientes con trasplante de riñón reciente.

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

Insuficiencia renal: No es necesario reajustar la dosis de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No obstante, no se dispone de datos en los casos graves (depuración de creatinina < 10 ml / minuto) y por ello se aconseja cautela.

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

Uso en embarazo: Teniendo en cuenta el modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Se ha notificado que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (una clase específica de drogas que actúan sobre el sistema renina - angiotensina - aldosterona, SRAA) a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre producen lesión y muerte del feto en desarrollo. Además, en datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina durante el primer trimestre ha sido asociado con un potencial riesgo de muerte al nacer. Ha habido informes de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido tras la ingestión accidental de valsartán en el embarazo. Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, AMLODIPINA VALSARTAN PENN® no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado Contraindicaciones) o en mujeres que planean quedarse embarazadas. Los profesionales de atención de la salud que prescriben cualquier agente que actúa sobre el SRAA deberían aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo. En caso de embarazo durante el tratamiento, se debe suspender la administración de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® de inmediato.

Uso en lactancia: No se sabe si el valsartán o la amlodipina pasan a la leche materna. Así pues, no se aconseja el uso de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® durante la lactancia.

# AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

**Uso en pediatría:** No se recomienda el uso del producto en niños y adolescentes.

**Interacciones:**

**Amlodipina:** La amlodipina se ha administrado sin problemas de seguridad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, 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:** Durante la administración de valsartán no se han hallado interacciones farmacológicas de interés clínico con ninguno de estos fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:**

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

**Información adicional sobre la asociación de principios activos:**

En los ensayos clínicos concluidos controlados con un placebo o fármaco de referencia de 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 valsartán 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 valsartán (5,5 %) y de amlodipina - valsartán (5,5 %) que en el placebo (4,5 %).

**Información adicional sobre los principios activos individuales:**

La administración de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® 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 la asociación amlodipina - valsartán.

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

Con mayor frecuencia: vómitos.

Con menor frecuencia: alopecia, trastorno del hábito evacuatorio, dispepsia, disnea, rinitis, gastritis, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, poliaquiuria, 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 cardíaca (grados III y IV de la NYHA) de origen no isquémico, la amlodipina se asoció con una mayor incidencia de edema pulmonar, pese a que no había ninguna diferencia significativa en la incidencia de agravación de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
ANDREA C. VENTURA  
M.M. 13172

9x  
7935

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

Infecciones víricas, infecciones de vías respiratorias superiores, sinusitis, rinitis, neutropenia e insomnio.

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

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

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

### REACCIONES ADVERSAS

Se ha estudiado la seguridad de la asociación amlodipina – valsartán en cinco estudios clínicos controlados en los que participaron 5175 pacientes, 2613 de los cuales recibieron valsartán en asociación con amlodipina. Se observaron las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones:

*Frecuentes:* Rinofaringitis, gripe.

Trastornos del sistema inmunitario:

*Raras:* Hipersensibilidad.

Trastornos oculares:

*Raras:* Trastornos visuales.

Trastornos psiquiátricos:

*Raras:* Ansiedad o angustia.

Trastornos del sistema nervioso:

*Frecuentes:* Dolor de cabeza.

*Ocasionales:* Mareo, somnolencia, mareo postural, parestesia.

Trastornos del oído y el laberinto:

*Ocasionales:* Vértigo.

*Raras:* Acúfenos.

Trastornos cardíacos:

*Ocasionales:* Taquicardia, palpitaciones.

*Raras:* Síncope.

Trastornos vasculares:

*Ocasionales:* Hipotensión ortostática.

*Raras:* Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

*Ocasionales:* Tos, dolor laringofaríngeo.

Trastornos digestivos:

*Ocasionales:* Diarrea, náuseas, abdominalgia, estreñimiento, xerostomía.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

*Ocasionales:* Erupción cutánea, eritema.

*Raras:* Hiperhidrosis, exantema, prurito.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo:

*Ocasionales:* Inflamación articular, dolor de espalda, artralgia.

*Raras:* Espasmos musculares, sensación de pesadez.

Trastornos renales y urinarios:

*Raras:* Polaquiuria, poliuria.

Trastornos del aparato reproductor y mamario:

*Raras:* Disfunción eréctil.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración:

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

**SOBREDOSIFICACION**

El principal síntoma de la sobredosis de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis de amlodipina puede provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente una taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada potencialmente duradera, incluso de choque (shock) con consecuencias fatales. Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión o en las 2 horas siguientes a la ingestión de amlodipina reduce significativamente la absorción de este fármaco. La hipotensión clínicamente significativa a causa de una sobredosificación de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® exige un apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización asidua de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina. La administración de un vasoconstrictor, si no está contraindicada, puede ayudar a restaurar el tono vascular y la tensión arterial. La administración de gluconato de calcio intravenoso puede contribuir a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

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

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

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

Hospital Nacional Alejandro Posadas – Haedo (Provincia de Buenos Aires):

(011)4654-6648/4658-7777.

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****¿Qué es AMLODIPINA VALSARTAN PENN® y para que se utiliza?**

Este medicamento se presenta en forma de comprimidos recubiertos.

Contiene amlodipina, una sustancia perteneciente a la clase de los bloqueantes de canales de calcio, y valsartán, un miembro de la clase de los denominados «antagonistas de los receptores de la angiotensina II». Ambos contribuyen a regular la tensión arterial alta. La amlodipina bloquea los canales de calcio en los vasos sanguíneos. La angiotensina II es una sustancia producida por el cuerpo humano que constriñe los vasos sanguíneos, y ello aumenta la tensión arterial. El valsartán bloquea los efectos de la angiotensina II. Como resultado de ambos procesos, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

AMLODIPINA VALSARTAN PENN® se utiliza para tratar la tensión arterial alta en los pacientes cuya tensión arterial no puede controlarse adecuadamente con un único fármaco antihipertensivo. 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

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMAN  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
ANDRÉS C. VERDOLÉ, Farm.  
M.N. 13112 - Gerencia Técnica

48

# AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

7 9 3 5

cerebrovascular, una insuficiencia cardíaca o una insuficiencia renal. La reducción de la tensión arterial hasta niveles normales reduce el riesgo de padecer dichos trastornos.

### Antes de usar este medicamento

Lea cuidadosamente este prospecto antes de utilizar AMLODIPINA VALSARTAN PENN®.

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

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

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

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico. Puede diferir de la información contenida en este prospecto.

### No utilice AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

- Si usted padece o ha padecido una reacción alérgica o inusual al besilato de amlodipina o al 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 prevé embarazarse. Si usted se encuentra en cualquiera de estos casos, comuníquelo al médico y no utilice AMLODIPINA VALSARTAN PENN®.
- 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 sangre (como ciertas clases de diuréticos, suplementos de potasio, etc.).
- Si está tomando unos medicamentos que se llaman «betabloqueantes». El médico lo orientará sobre la reducción gradual de la dosis.
- 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 hipertrofica obstructiva»). Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo al médico antes de tomar AMLODIPINA VALSARTAN PENN®.

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

### Toma de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® con alimento y bebidas

Usted puede tomar AMLODIPINA VALSARTAN PENN® con o sin alimentos.

### AMLODIPINA VALSARTAN PENN® y las personas de edad avanzada

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 AMLODIPINA VALSARTAN PENN® en los niños y adolescentes.

  
PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
AGUINAC VENTURA S.A.  
M. N. 12172 (C.R. 12172) (C.R. 12172)



# AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

50

7935

## **Embarazo**

No utilice AMLODIPINA VALSARTAN PENN® si está embarazada o prevé embarazarse. El uso de este medicamento durante el embarazo puede causar graves daños al feto. 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 AMLODIPINA VALSARTAN PENN® durante el embarazo.

## **Lactancia**

Si usted amamanta, dígaselo al médico. No se recomienda el tratamiento con AMLODIPINA VALSARTAN PENN® 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, AMLODIPINA VALSARTAN PENN® 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 AMLODIPINA VALSARTAN PENN®.

## **Toma de otros medicamentos con AMLODIPINA VALSARTAN PENN®**

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 contenga potasio.

## **Uso apropiado del medicamento**

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. AMLODIPINA VALSARTAN PENN® es para uso oral únicamente.

No sobrepase la dosis recomendada.

## **Cantidad de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® que debe tomar**

El médico le dirá exactamente cuantos comprimidos de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® debe tomar.

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

La dosis recomendada de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® es un comprimido recubierto al día.

## **Cuándo y cómo debe tomar AMLODIPINA VALSARTAN PENN®**

AMLODIPINA VALSARTAN PENN® se puede tomar con o sin alimentos.

Ingiera los comprimidos con un vaso con agua.

## **Duración del tratamiento con AMLODIPINA VALSARTAN PENN®**

El médico le dirá exactamente durante cuanto tiempo deberá tomar usted los comprimidos de AMLODIPINA VALSARTAN PENN®.

  
PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
ANDRÉS VERRI Form  
M.N. 1272 - Dirección Técnica



**Si se olvida de tomar AMLODIPINA VALSARTAN PENN®**

Conviene tomar el medicamento todos los días a la misma hora, preferentemente por la mañana.

Si alguna vez se olvida de tomar AMLODIPINA VALSARTAN PENN®, 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 AMLODIPINA VALSARTAN PENN® de lo debido**

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

**Efectos de suspender el tratamiento con AMLODIPINA VALSARTAN PENN®**

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

**Modo de conservación**

- Ver envase exterior: Información específica del país.
- Conserve los comprimidos en el envase original.
- No utilice AMLODIPINA VALSARTAN PENN® después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No use ningún envase de AMLODIPINA VALSARTAN PENN® que esté dañado o presente signo de adulteración.
- Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

**Efectos indeseables**

Como todos los medicamentos, AMLODIPINA VALSARTAN PENN® puede causar efectos secundarios, si bien no todo el mundo los padece.

**Algunos efectos secundarios pueden ser graves**

Raros: 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: 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.

Ocasionales: Mareos; 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: 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 vahido, excesiva transpiración; erupción cutánea generalizada; picazón; espasmo muscular.

Si alguno de estos efectos son graves comuníquelo al médico.

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
ANDREA C. VIZCOSO  
M.M. 14172  
Farm. Técnica

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

**Amlodipina:** dolor de estómago con náuseas; engrosamiento de encías; aumento del tamaño de las mamas en los varones; menor número de células blancas de la sangre, lo cual puede aumentar el riesgo de infección; dolor muscular; inflamación de páncreas o hígado, lo cual puede producir síntomas tales como vómitos; pérdida de apetito; náuseas; coloración amarilla de la piel y los ojos; menor número de plaquetas en la sangre, que hace que se produzcan derrames de sangre o moretones (cardenales) con mayor facilidad; inflamación de los vasos sanguíneos con erupción cutánea como síntoma; dificultad para respirar; hinchazón de pies o piernas por acumulación de líquido, fatiga con facilidad tras una actividad física ligera (trastorno del corazón).

**Valsartán:** 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.

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SOLO PARA SU PROBLEMA MEDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

**CONSULTE A SU MÉDICO.**

**PRESENTACIONES**

AMLODIPINA VALSARTAN PENN® 5 mg / 160 mg:  
Envases conteniendo: 14 y 28 comprimidos recubiertos.

AMLODIPINA VALSARTAN PENN® 10 mg / 160 mg:  
Envases conteniendo: 14 y 28 comprimidos recubiertos.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener en su envase original, entre 15 °C y 30 °C y protegido de la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

  
PENIN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENIN PHARMACEUTICALS S.A.  
ANDRÉS VESTRO, S.M.  
M.N. 19179. Presidente del Comité

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Penn Pharmaceuticals S.A.  
México 4805- C 1603. Villa Martelli  
D.T. Dra. Carina Verdú – Farmacéutica.

Comercializado por Therapharma.  
Moreno 1833/35 – Ciudad de Bs.As.  
República Argentina.

Elaborado en:

Vicrofer SRL.  
Santa Rosa (B1644BVF) – Victoria, partido de San Fernando –  
Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: .../.../...

**Nota:** El mismo prospecto se aplica a las presentaciones por 7, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

  
PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
ANEXO C VERIFIC. Penn  
M.M. 1477/A. Línea de Técnica  


## AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

55

PROYECTO DE ROTULO

AMLODIPINA VALSARTAN PENN®  
AMLODIPINA  
VALSARTAN

Comprimidos recubiertos.

Venta bajo receta

Industria Argentina.

Contenido: 14 comprimidos recubiertos.

Cada comprimido recubierto contiene: amlodipina (como besilato) 5 mg,  
valsartán 160 mg. Excipientes c.s.

Fecha de elaboración:

Fecha de vencimiento:

Número de lote:

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL  
ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar entre 15 y 25 °C y protegido de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Penn Pharmaceuticals S.A.  
México 4805- C 1603. Villa Martelli  
D.T. Dra. Carina Verdú – Farmacéutica.

Comercializado por Therapharma.  
Moreno 1833/35 – Ciudad de Bs.As.  
República Argentina.

Elaborado en:

Vicrofer SRL.  
Santa Rosa (B1644BVF) – Victoria, partido de San Fernando –  
Buenos Aires, Argentina.

Nota: El mismo rótulo se aplica a las presentaciones por 7, 10, 15, 20, 30, 40,  
50, 56, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
ANDREA C. VENTURINI Farm.  
M.N. 12116 Farm. Nota Técnica

## AMLODIPINA VALSARTAN PENN®

56

PROYECTO DE ROTULO

AMLODIPINA VALSARTAN PENN®  
AMLODIPINA  
VALSARTAN

Comprimidos recubiertos.

Venta bajo receta

Industria Argentina.

Contenido: 14 comprimidos recubiertos.

Cada comprimido recubierto contiene: amlodipina (como besilato) 10 mg,  
valsartán 160 mg. Excipientes c.s.

Fecha de elaboración:

Fecha de vencimiento:

Número de lote:

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL  
ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar entre 15 y 25 °C y protegido de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Penn Pharmaceuticals S.A.  
México 4805- C 1603. Villa Martelli  
D.T. Dra. Carina Verdú – Farmacéutica.

Comercializado por Therapharma.  
Moreno 1833/35 – Ciudad de Bs.As.  
República Argentina.

Elaborado en:

Vicrofer SRL.  
Santa Rosa (B1644BVF) – Victoria, partido de San Fernando –  
Buenos Aires, Argentina.

**Nota:** El mismo rótulo se aplica a las presentaciones por 7, 10, 15, 20, 30, 40,  
50, 56, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
DIEGO ROMANI  
PRESIDENTE

PENN PHARMACEUTICALS S.A.  
ANEXO A D. N.º 11.111/01  
M. N.º 14.111/01. Que trata de...