

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	VALSAMLODIN®
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	--
Presentación:	Estuche por 2 blísteres OPA-AL-PVC/AL con 14 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minsk, República de Belarús. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	022-25D3
Fecha de Inscripción:	4 de abril de 2025
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Valsartán	
Amlodipino (como besilato de amlodipino)	160,0 mg 10,0 mg
Colorante Amarillo anaranjado Sunset (E 110)	16,7 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hipertensión arterial.

La valsamlodina se prescribe a pacientes adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad sustancias activas, derivados de la dihidropiridina o cualquier de los excipientes del fármaco;

Función hepática anormal grave, cirrosis biliar o colestasis;

Insuficiencia hepática leve a moderada (con dosis de valsartán/amlodipino 160/10 mg);

Uso concomitante del fármaco con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²);

Segundo y tercer trimestre del embarazo;

Hipotensión severa;

Shock (incluido el shock cardiogénico);

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (incluyendo miocardiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica grave);

Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio.

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en las crisis hipertensivas.

Embarazo

El tratamiento con Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA II), (incluyendo Valsamlodin) no debe iniciarse durante el embarazo. A menos que se considere necesaria la continuación del tratamiento con ARA II, las pacientes que planean quedar embarazadas deben cambiarse a un tratamiento antihipertensivo alternativo con medicamentos con un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Si se produce un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARA II (incluyendo valsamlodina) y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. (Ver Contraindicaciones y Embarazo y lactancia).

Pacientes con deficiencia de sodio y/o disminución del volumen sanguíneo circulante (BCV)

En ensayos controlados con placebo, en pacientes con hipertensión arterial no complicada que tomaban el fármaco combinado valsartán con amlodipino, se observó hipotensión arterial grave en el 0,4% de los casos. En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (con deficiencia de sodio y/o CCB reducido, y que reciben dosis altas de diuréticos), al tomar ARA II, es posible el desarrollo de hipotensión sintomática. Antes de iniciar el tratamiento con Valsamlodina Se recomienda corregir esta afección o iniciar la terapia bajo estrecha supervisión médica.

En el desarrollo de hipotensión arterial en el contexto de la terapia con valsamlodina, el paciente debe acostarse boca arriba en posición horizontal y, si es necesario, se debe realizar una infusión intravenosa de solución salina. Después de la estabilización de la presión arterial, se puede continuar el tratamiento con valsamlodina.

Hiperpotasemia

En caso de administración concomitante con preparados de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar la concentración de potasio en la sangre (heparina, etc.), se debe tener precaución y controlar la concentración de potasio en la sangre.

Estenosis de la arteria renal

Valsamlodin debe usarse con precaución para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de las arterias renales, estenosis de la arteria del riñón único, ya que pueden tener un aumento en la concentración de urea y creatinina en el suero sanguíneo.

Trasplante de riñón

Todavía no se ha establecido la seguridad de Valsamlodin en pacientes que se han sometido recientemente a una cirugía de trasplante de riñón.

Deterioro de la función hepática

El valsartán se excreta principalmente sin cambios en la bilis. En pacientes con deterioro de la función hepática, se observa una prolongación del T1/2 de amlodipino y un aumento de los valores de AUC. No se han establecido recomendaciones de dosificación. Se debe tener

especial precaución al usar Valsamlodin en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada o enfermedad obstructiva del tracto biliar.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada en ausencia de colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es de 80 mg.

Disfunción renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG > 30 ml/min/1,73 m²), no es necesario ajustar la dosis y se recomienda monitorizar las concentraciones de potasio y creatinina en sangre en insuficiencia renal moderada.

Está contraindicado el uso concomitante de ARA II, incluido valsartán, o inhibidores de la ECA con aliskiren en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <60 ml/min/1,73 m²).

Hiperaldosteronismo primario

A los pacientes con hiperaldosteronismo primario no se les debe tratar con valsartán ARA II porque su sistema renina-angiotensina está afectado por la enfermedad subyacente.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema, incluyendo edema laríngeo y glotis, que pueden provocar obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, los labios, la faringe y/o la lengua en pacientes que toman valsartán. Algunos de estos pacientes desarrollaron angioedema después de tomar otros fármacos, incluidos los inhibidores de la ECA. En caso de angioedema en los pacientes, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con valsamlodina y no se permite la readministración del fármaco.

Insuficiencia cardíaca/infarto de miocardio previo

Los trastornos de la función renal pueden ocurrir en individuos susceptibles como consecuencia de la inhibición de la renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En pacientes con insuficiencia cardíaca grave, en los que la función renal puede depender de la actividad del SRAA, el tratamiento con inhibidores de la ECA y ARA II se ha asociado con el desarrollo de oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) insuficiencia renal aguda y/o muerte. Evaluación Los pacientes con insuficiencia cardíaca o en estado post-infarto siempre deben incluir un seguimiento regular de la función renal.

En un estudio a largo plazo controlado con placebo sobre el uso de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase funcional III-IV de la NYHA) de etiología no isquémica, el uso de amlodipino se asoció con una mayor incidencia de edema pulmonar en ausencia de una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Los bloqueadores de los canales de calcio, incluido el amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, ya que puede haber un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral

Al igual que con otros vasodilatadores, se debe tener precaución en pacientes con estenosis mitral o de la válvula aórtica de leve a moderada.

Doble bloqueo de la SRAA

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARA II, incluida la valsamlodina, o aliskiren, aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). No se recomienda el bloqueo doble del SRAA con administración concomitante de inhibidores de la ECA, ARA II, incluyendo valsamlodina, o aliskiren (ver secciones Interacciones y Propiedades farmacodinámicas).

Si se considera necesario este tipo de terapia, debe ser supervisada por un especialista con control frecuente de la presión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los

pacientes. El uso concomitante de inhibidores de la ECA y BRA II, incluido el Valsamlodin, está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

La combinación de amlodipino y valsartán no se ha estudiado en pacientes con otras enfermedades además de la hipertensión.

Excipientes

El medicamento Valsamlodin contiene el colorante amarillo "Sunset" (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la combinación de amlodipino/valsartán se evaluó en cinco ensayos clínicos controlados con 5175 pacientes, 2613 de los cuales recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas resultaron ser las más comunes o las más significativas o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, pastosidad, edema facial, edema periférico, fatiga, rubor, astenia.

Lista de reacciones adversas en forma de tabla

Las reacciones adversas se clasifican a continuación según la clase de órgano del sistema y la frecuencia de aparición: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ pero $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ pero $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ pero $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clase de Órgano del Sistema (MedDRA)	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Valsartán / amlodipino	Amlodipino	Valsartán
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Frecuentemente	-	-
	Influenza	Frecuentemente	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito	-	-	Desconocido
	Leucopenia	-	Muy raro	--
	Neutropenia	-	-	Desconocido
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	-	Muy raro	Desconocido
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Raramente	Muy raro	Desconocido
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	No muy a menudo	-	-
	Hipercalcemia	No muy a menudo	-	-
	Hiper glucemia	-	Muy raro	-
	Hiperlipidemia	No muy a menudo	-	-

		menudo		
	Hiperuricemia	No muy menudo	a -	-
	Hipopotasemia	Frecuentemente	-	-
	Hiponatremia	No muy menudo	a -	-
Trastornos mentales	Depresión	-	No muy menudo	a -
	Ansiedad	Raramente	-	-
	Insomnio / trastornos del sueño	-	No muy menudo	a -
	Humor	-	No muy menudo	a -
	Confusión		Raramente	
Trastornos del sistema nervioso	Deterioro de la coordinación de movimientos	No muy menudo	a -	-
	Vértigo	No muy menudo	a Frecuentemente	-
	Vértigo postural	No muy menudo	a -	-
	Disgeusia	-	No muy menudo	a -
	Síndrome extrapiramidal	-		-
	Jaqueca	Frecuentemente	Frecuentemente	-
	Hipertensión	-	Muy raro	-
	Parestesia	No muy menudo	a No muy menudo	a -
	Neuropatía periférica, neuropatía	-	Muy raro	-
	Somnolencia	No muy menudo	a Frecuentemente	-
	Desmayo	-	No muy menudo	a -
	Temblor	-	No muy menudo	a -
	Debilitamiento de las sensaciones	-	No muy menudo	a -

Trastornos oculares	Discapacidad visual	Raramente	No muy a menudo	-
	Discapacidad visual	No muy menudo	No muy a menudo	-
Trastornos del órgano auditivo y del laberinto	Tinnitus (tinnitus)	Raramente	No muy a menudo	-
	Vértigo	No muy a menudo	-	No muy a menudo
Trastornos cardíacos	Palpitación	No muy a menudo	Frecuentemente	-
	Desmayo	Raramente	-	-
	Taquicardia	No muy a menudo	-	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	-	Muy raro	-
	Infarto de miocardio	-	Muy raro	-
Trastornos vasculares	Sofocos		Frecuentemente	-
	Hipotensión	Raramente	No muy a menudo	-
	Hipotensión ortostática	No muy a menudo	-	-
	Vasculitis	-	Muy raro	Desconocido
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	No muy a menudo	Muy raro	No muy a menudo
	Dificultad para respirar	-	No muy a menudo	-
	Dolor faringolaríngeo	No muy a menudo	-	-
	Rinitis	-	No muy a menudo	-
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	No muy a menudo	Frecuentemente	No muy a menudo
	Cambio en el ritmo de las deposiciones	-	No muy a menudo	-
	Estreñimiento	No muy a menudo	-	-
	Diarrea	No muy a menudo	No muy a menudo	-

		menudo	menudo	
	Sequedad de la mucosa oral	No muy menudo a	No muy menudo a	-
	Dispepsia	-	No muy menudo a	-
	Gastritis	-	Muy raro	-
	Gingivitis hipertrófica	-	Muy raro	-
	Náuseas	No muy menudo a	Frecuentemente	-
	Pancreatitis	-	Muy raro	-
	Vomitar	-	No muy menudo a	-
Trastornos del hígado y de las vías biliares	Pruebas de función hepática anormales, incluidos niveles elevados de bilirrubina en sangre	-	Muy raros*	Desconocido
	Hepatitis	-	Muy raro	-
	Colestasis intrahepática, ictericia	-	Muy raro	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	-	No muy menudo a	-
	Angioedema	-	Muy raro	Desconocido
	Dermatitis ampollosa	-	-	Desconocido
	Eritema	No muy menudo a	-	-
	Eritema multiforme	-	Muy raro	-
	Exantema	Raramente	No muy menudo a	-
	Hiperhidrosis	Raramente	No muy menudo a	-
	Respuesta de fotosensibilidad	-	No muy menudo a	-
	Picazón	Raramente	No muy menudo a	Desconocido
	Púrpura	-	No muy menudo a	-
Sarpullido	No muy menudo a	No muy menudo a	Desconocido	

	Decoloración de la piel	-	No muy a menudo	-
	Urticaria y otras formas de erupción cutánea	-	Muy raro	-
	Dermatitis exfoliativa	-	Muy raro	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy raro	-
	Angioedema	-	Muy raro	-
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Desconocido	-
Trastornos musculares, esqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	No muy a menudo	No muy a menudo	-
	Dolor de espalda	No muy a menudo	No muy a menudo	-
	Hinchazón de las articulaciones	No muy a menudo	-	-
	Espasmo muscular	Raramente	No muy a menudo	-
	Mialgia	-	No muy a menudo	Desconocido
	Hinchazón del tobillo	-	Frecuentemente	-
	Sensación de pesadez	Raramente	-	-
Trastornos renales y de las vías urinarias	Aumento de los niveles de creatinina en la sangre	-	-	Desconocido
	Alteración de la micción	-	No muy a menudo	-
	Nicturia	-	No muy a menudo	-
	Polaquiuria	Raramente	No muy a menudo	-
	Poliuria	Raramente	-	-
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	-	-	Desconocido
Trastornos del aparato reproductor y de las glándulas mamarias	Impotencia	-	No muy a menudo	-
	Impotencia	Raramente	-	-
	Ginecomastia	-	No muy a menudo	-

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	Astenia	Frecuentemente	No muy a menudo	-
	Malestar, malestar general	-	No muy a menudo	-
	Fatiga	Frecuentemente	Frecuentemente	No muy a menudo
	Hinchazón facial	Frecuentemente	-	-
	Mareas	Frecuentemente	-	-
	Dolor torácico de etiología no cardíaca	-	No muy a menudo	-
	Edema	Frecuentemente	Frecuentemente	-
	Edema periférico	Frecuentemente	-	-
	Dolor	-	No muy a menudo	-
	Edema pastoso	Frecuentemente	-	-
Datos de laboratorio e instrumentales	Aumento de los niveles de potasio en la sangre	-	-	Desconocido
	Aumento de peso	-	No muy a menudo	-
	Pérdida de peso	-	No muy a menudo	-

*Mayormente consistente con colestasis.

Información adicional para la combinación

El edema periférico, un evento adverso reconocido de la amlodipina, generalmente se observó con menos frecuencia en los pacientes tratados con la combinación de amlodipino y valsartán en comparación con los tratados con amlodipino solo. En ensayos clínicos controlados doble ciego, la incidencia de edema periférico dependiente de la dosis fue la siguiente:

% de pacientes con edema periférico		Valsartán (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipino (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	-	-	9,0	9,5

La incidencia media de edema periférico distribuido uniformemente en todas las dosis fue del 5,1% para la combinación de amlodipino y valsartán.

Más información sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas notificadas previamente para un solo componente (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para la combinación de amlodipino/valsartán, incluso si no se han observado en ensayos clínicos o en el período posterior a la comercialización.

Amlodipino

Frecuentemente	Somnolencia, mareos, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.
No muy a menudo	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), tinnitus, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, espasmos musculares, dolor, alteración de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.
Raramente	Confusión
Muy raro	Leucopenia, trombocitopenia, reacciones alérgicas, hiperglucemia, hipertensión, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, gingivitis hipertrófica, hepatitis, ictericia, agrandamiento de la enzima hepática*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, fotosensibilidad.
Desconocido	Trastornos extrapiramidales

*Mayormente consistente con colestasis.

Se han descrito casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Valsartán

Desconocido	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, aumento de la función hepática medidas, incluido el aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia renal y deterioro de la función renal, aumento de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad, incluida la enfermedad sérica.
-------------	--

Posología y modo de administración:

Dosificación

La dosis recomendada es de 1 comprimido al día.

Valsamlodin está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos.

Si es necesario, es posible dividir el comprimido en 2 mitades iguales, cada una de las cuales contiene amlodipino en una dosis de 5 mg y valsartán en una dosis de 80 mg.

Antes de cambiar a una combinación de dosis fijas, se recomienda la adaptación de la dosis individual con los componentes individuales (amlodipino y valsartán). Si es clínicamente necesario, se puede considerar la sustitución directa de la monoterapia por una combinación de dosis fijas.

Los pacientes que toman valsartán y amlodipino solos pueden ser cambiados a valsamlodina, que contiene las mismas dosis de los componentes.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes con deterioro de la función renal

No hay datos clínicos disponibles para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave con la combinación de valsartán/amlodipino. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de creatinina y potasio.

El uso concomitante de valsamlodina con aliskiren está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73^{m2})

Pacientes con deterioro de la función hepática

Valsamlodin está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Valsamlodin debe tomarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad obstructiva de las vías biliares

La dosis máxima recomendada de valsartán para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis es de 80 mg. No se han establecido recomendaciones específicas para el uso de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Cuando se administre amlodipino o valsamlodina solo a pacientes hipertensos con deterioro de la función hepática, se debe utilizar amlodipino en la dosis más baja.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Se debe tener precaución al aumentar la dosis en pacientes de edad avanzada. Cuando se administre amlodipino solo o una combinación de amlodipino con valsartán a pacientes de edad avanzada con hipertensión, se debe utilizar amlodipino en la dosis más baja.

Pacientes con diabetes mellitus

El uso concomitante de valsamlodina con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Valsamlodin en niños y adolescentes (menores de 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse por vía oral, sin masticar, tragados con una cantidad suficiente de agua, independientemente de las comidas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones comunes al fármaco combinado

No se han realizado estudios de interacción farmacológica de valsamlodina y otros fármacos.

Debe tenerse en cuenta cuando se utiliza junto con otros fármacos

Otros agentes antihipertensivos

Los fármacos antihipertensivos de uso común (por ejemplo, alfabloqueantes, diuréticos) y otros fármacos que pueden provocar un efecto hipotensor indeseable (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de Valsamlodina.

Interacciones relacionadas con el amlodipino

No se recomienda el uso concomitante

Pomelo o jugo de toronja

No se recomienda el uso concomitante de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido al posible aumento de la biodisponibilidad de amlodipino en algunos pacientes y al aumento de los efectos hipotensores.

Se debe tener precaución cuando se usan juntos

Inhibidores del CYP3A4

Con el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, el verapamilo o el diltiazem), es posible un aumento marcado de la exposición al amlodipino. En los pacientes de edad avanzada, estos cambios son clínicamente importantes, por lo que puede ser necesaria supervisión médica y ajuste de la dosis del fármaco.

Inductores del CYP3A4 (anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona), rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*))

El uso concomitante de inductores conocidos del CYP3A4 con amlodipino puede dar lugar a variaciones marcadas en las concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, se debe monitorizar la presión arterial y calcular la dosis del fármaco durante y después de la coadministración con inductores potentes del CYP3A4 (como la rifampicina, la hierba de San Juan *perforatum*).

Simvastatina

El uso concomitante a largo plazo de amlodipino 10 mg con simvastatina 80 mg aumenta la exposición a simvastatina en un 77% en comparación con la monoterapia con simvastatina. En pacientes tratados con amlodipino, se recomienda utilizar simvastatina en una dosis no superior a 20 mg al día.

Dantroleno (infusión)

En experimentos con animales, se han observado casos de fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociado con hiperpotasemia después de la administración oral de verapamilo y la administración intravenosa de dantroleno.

Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de bloqueantes de los canales de calcio (incluido el amlodipino) en pacientes propensos a la hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Debe tenerse en cuenta a la hora de coadministrar

Otros medicamentos

En estudios clínicos, la amlodipina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la atorvastatina, la digoxina, la warfarina y la ciclosporina.

Interacciones con el valsartán

No se recomienda el uso concomitante

Litio

Se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos cuando las preparaciones de litio se administran conjuntamente con inhibidores de la ECA o ARA II, incluido el valsartán. En caso de administración concomitante de preparaciones de litio y valsamlodina, se recomienda un control cuidadoso de la concentración de litio en el suero sanguíneo. El riesgo de manifestaciones tóxicas asociadas con el uso de preparaciones de litio puede aumentar aún más cuando se usa concomitantemente con valsamlodina y diuréticos.

Diuréticos ahorradores de potasio, preparaciones de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio

Si es necesario el uso concomitante con fármacos que afectan al contenido de potasio en la sangre, se recomienda controlar la concentración de potasio en el plasma sanguíneo.

Se debe tener precaución cuando se usan juntos

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), el ácido acetilsalicílico (más de 3 g/día) y otros AINE no selectivos

El uso de ARA II simultáneamente con AINE puede conducir a un debilitamiento del efecto antihipertensivo. Además, aumenta el posible riesgo de deterioro de la función renal y aumento de la concentración sérica de potasio. Se recomienda la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento y se debe asegurar una hidratación adecuada de los pacientes.

Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o inhibidores del transportador de eflujo (ritonavir)

Los estudios in vitro indican que el valsartán es un sustrato para el transportador de recaptación de OATP1B1 hepático y el transportador de eflujo hepático MRP2. El uso concomitante con inhibidores del transportador de recaptación de OATP1B1 (rifampicina, ciclosporina) o el transportador de eflujo MRP2 (ritonavir) puede resultar en un aumento de la exposición sistémica al valsartán.

Doble bloqueo de SRAA con ARA II, inhibidores de la ECA o aliskiren

El uso concomitante de ARA II, incluido el valsartán, con otros fármacos bloqueadores del SRAA, es decir, inhibidores de la ECA o aliskiren, se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluido el desarrollo de insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia.

Otros medicamentos

No se han identificado interacciones clínicamente significativas con los siguientes fármacos con valsartán en monoterapia: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de la amlodipina durante el embarazo. En el estudio del efecto del fármaco sobre la función reproductiva en animales, se identificaron signos de toxicidad al tomar amlodipino en dosis elevadas. El uso de amlodipino durante el embarazo se recomienda solo en los casos en que no existe una alternativa más segura, y el riesgo asociado con la enfermedad en sí supera el posible daño para la madre y el feto.

Valsartán

No se recomienda el uso de BRA II en el primer trimestre del embarazo y está contraindicado en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los datos epidemiológicos han mostrado un mayor riesgo de exposición teratogénica con inhibidores de la ECA en el primer trimestre del embarazo. Este riesgo para el feto no puede excluirse cuando se utilizan BRA II, incluida la valsamlodina. A menos que se considere necesario continuar el tratamiento con ARB II, las pacientes que planean un embarazo deben cambiarse a fármacos antihipertensivos alternativos con un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo.

Si se produce un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento antirretroviral II, incluido el valsamlodina, y, si es necesario, se debe prescribir un tratamiento antihipertensivo alternativo.

Se sabe que el BRA II en el segundo y tercer trimestre del embarazo causa fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si una mujer tomó ARB II en el segundo trimestre del embarazo, es necesario el control ecográfico de la función de los riñones y el cráneo del feto.

Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado ARB II deben ser vigilados de cerca para detectar una posible hipotensión.

Lactancia

El amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de dosis materna recibida por un lactante se estimó en el rango intercuartílico de 3% a 7%, con un máximo de 15%. Se desconoce el efecto de la amlodipina en el lactante. No hay información sobre el uso de amlodipino/valsartán durante la lactancia, por lo que no se recomienda la combinación de amlodipino/valsartán, y se prefieren las terapias alternativas con indicadores de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente cuando se alimenta a un recién nacido o a un lactante prematuro.

Fertilidad

No existen estudios clínicos sobre los efectos de la combinación de amlodipino y valsartán sobre la fertilidad.

Valsartán

El valsartán no tuvo ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo de ratas macho y hembra a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis humana máxima recomendada expresada en mg/m² (cálculos basados en una dosis oral de 320 mg/día y un peso del paciente de 60 kg).

Amlodipino

Se han reportado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio. No hay datos clínicos suficientes sobre los efectos potenciales del amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, se encontraron efectos adversos reproductivos masculinos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Al conducir vehículos u operar maquinaria, se debe tener en cuenta que puede ocurrir una aparición repentina de mareos o fatiga al tomar el medicamento.

El amlodipino puede tener efectos leves a moderados sobre la capacidad para conducir o usar maquinaria. Si los pacientes que toman amlodipino experimentan mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, la capacidad de responder rápidamente puede verse afectada.

Sobredosis:

Síntomas

En la actualidad, no hay informes de sobredosis de Valsamlodina. El síntoma principal de una sobredosis de valsartán es probablemente una hipotensión grave con mareos. La sobredosis de amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, probablemente, a una taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica grave y potencialmente prolongada, que incluye el desarrollo de shock y muerte.

Tratamiento

Si el medicamento se ha tomado recientemente, se debe inducir el vómito o realizar un lavado gástrico. La absorción de amlodipino se reduce significativamente cuando el carbón activado se aplica inmediatamente o dentro de las dos horas posteriores a la toma de amlodipino. En caso de hipotensión clínicamente pronunciada, el paciente debe acostarse con las piernas elevadas y se deben tomar medidas activas para mantener la actividad del sistema cardiovascular, incluida la monitorización frecuente de la función del corazón y del sistema respiratorio, el volumen de sangre circulante y la cantidad de orina excretada. Para restaurar el tono vascular y la presión arterial, es posible utilizar vasoconstrictores en ausencia de contraindicaciones para su uso. Es posible administrar gluconato de calcio por vía intravenosa para eliminar los efectos de la obstrucción de los canales de calcio.

La eliminación de valsartán y amlodipino mediante hemodiálisis es poco probable.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C09DB01

Grupo farmacoterapéutico: C: Sistema cardiovascular; C09: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; C09D: Antagonistas de angiotensina II, combinaciones; C09DB: Antagonistas de angiotensina II y bloqueadores de los canales de calcio

La valsamlodina contiene una combinación de dos fármacos antihipertensivos con mecanismos complementarios de control de la presión arterial (PA) en pacientes con hipertensión esencial: el amlodipino pertenece a la clase de los bloqueadores de los canales de calcio (CCB), el valsartán pertenece a la clase de los antagonistas de la angiotensina II.

Amlodipino/Valsartán

La combinación de amlodipino y valsartán provoca una disminución acumulativa de la PA dependiente de la dosis dentro del rango de dosis terapéuticas. El efecto antihipertensivo con una sola dosis persiste durante 24 horas.

Estudios controlados con placebo

Más de 1400 pacientes con hipertensión recibieron amlodipino/valsartán una vez al día en dos ensayos controlados con placebo. Se incluyeron en el estudio adultos con hipertensión esencial no complicada de leve a moderada (presión arterial diastólica sedentaria media ≥ 95 y < 110 mm Hg). Pacientes con alto riesgo cardiovascular - insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus tipo I y diabetes tipo II mal controlada, Se excluyeron el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular en el plazo de un año.

Estudios con control activo en pacientes que no responden a la monoterapia

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, de grupos paralelos, mostró una normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica sedentaria < 90 mmHg al final del ensayo) en pacientes no controlados adecuadamente con valsartán 160 mg, en el 75% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg, y en el 62% en pacientes tratados con amlodipino/valsartán 5 mg/160 mg. En comparación con el 53% de los pacientes tratados con valsartán 160 mg. La adición de amlodipino a una dosis de 10 mg y 5 mg resultó en una reducción adicional de la presión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mm Hg y 3,9/2,9 mm Hg, respectivamente, en comparación con los pacientes que tomaron valsartán 160 mg solo.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, de grupos paralelos, mostró la normalización de la presión arterial (presión arterial diastólica en posición sentada <90 mmHg al final del ensayo) en pacientes que no recibieron un control adecuado de la PA con amlodipino 10 mg en el 78% de los pacientes tratados con amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg, en comparación con el 67% de los pacientes que recibieron amlodipino/valsartán 10 mg/160 mg, en comparación con el 67% de los pacientes que recibieron La adición de valsartán a una dosis de 160 mg resultó en una disminución adicional de la presión arterial sistólica/diastólica en 2,9/2,1 mm Hg. Arte.

La combinación de amlodipino y valsartán también se estudió en un ensayo controlado activo en 130 pacientes hipertensos con presión arterial diastólica sedentaria media ≥ 110 mm Hg. En este estudio (presión arterial basal 171/113 mmHg), el régimen ajustado de amlodipino/valsartán de 5 mg/160 mg a 10 mg/160 mg redujo la presión arterial sentada en 36/29 mmHg en comparación con 32/28 mmHg con lisinopril/hidroclorotiazida tratado con titulación de 10 mg/12,5 mg a 20 mg/12,5 mg.

En dos estudios prospectivos a largo plazo, el efecto del amlodipino valsartán persistió durante más de un año. La interrupción brusca de amlodipino/valsartán no dio lugar a un aumento rápido de la presión arterial.

La edad, el sexo, la raza o el índice de masa corporal (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) no afectaron el efecto de la combinación de amlodipino y valsartán.

El amlodipino y valsartán solo se ha estudiado en grupos de pacientes con hipertensión. El valsartán se ha estudiado en pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. El amlodipino se ha estudiado en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad de las arterias coronarias confirmada angiográficamente.

Amlodipino

La amlodipina inhibe la entrada transmembrana de iones de calcio en el músculo liso del corazón y los vasos sanguíneos. El mecanismo de acción antihipertensiva del amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre los músculos lisos vasculares, lo que provoca una disminución de la resistencia vascular periférica y conduce a una disminución de la presión arterial. Los datos experimentales confirman que la amlodipina se une en los sitios de unión de dihidropiridina y no hidropiridina. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del paso del calcio extracelular a la célula a través de canales iónicos específicos.

Después de administrar una dosis terapéutica a pacientes con hipertensión, el amlodipino induce vasodilatación, lo que conduce a una disminución de la presión arterial en las posiciones acostada y de pie. Esta disminución no se acompaña de un cambio significativo en la frecuencia cardíaca (FC) o en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con el uso prolongado de amlodipino.

El efecto se correlaciona con la concentración del ingrediente activo en el plasma sanguíneo de pacientes jóvenes y ancianos.

En pacientes con hipertensión arterial y función renal normal, el amlodipino a dosis terapéuticas conduce a una disminución de la resistencia vascular renal, un aumento en la tasa de filtración glomerular y un flujo sanguíneo renal efectivo sin cambios en la fracción de filtración y proteinuria.

La amlodipina, al igual que otros bloqueantes de los canales de calcio, en pacientes con función ventricular izquierda normal, provoca un cambio en las medidas hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o estimulación): un ligero aumento del índice cardíaco sin un efecto significativo sobre la tasa máxima de aumento de la presión ventricular izquierda (dP/dt), la presión diastólica final o el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo demostró que el uso de amlodipino en el rango de dosis terapéuticas no

tiene un efecto inotrópico negativo en animales intactos y humanos, incluso cuando se usa simultáneamente con betabloqueantes en humanos.

El amlodipino no altera la función del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En estudios clínicos, el uso de amlodipino en combinación con betabloqueantes en pacientes con hipertensión o angina de pecho no se ha asociado con efectos indeseables sobre los parámetros electrocardiográficos.

Uso en pacientes con hipertensión

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado doble ciego de morbilidad y mortalidad llamado Terapia antihipertensiva e hipolipemiente para prevenir el ataque cardíaco (ALLHAT) para comparar tratamientos más nuevos: amlodipino 2,5-10 mg/día (bloqueadores de los canales de calcio) o lisinopril 10-40 mg/día (inhibidores de la ECA) como terapia de primera línea en comparación con los diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg/día para la hipertensión leve, y grado moderado.

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o más fueron asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento y seguidos durante un promedio de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional para la enfermedad de las arterias coronarias, que incluía: antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (> 6 meses antes de la inscripción) o la presencia de otra enfermedad cardiovascular aterosclerótica. enfermedades vasculares (51,5% en general), diabetes mellitus tipo 2 (36,1%), colesterol hiperactivo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada a partir de la descripción del electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%) eran fumadores activos (21,9%).

El objetivo primario fue la enfermedad coronaria letal o el infarto de miocardio no letal. No hubo diferencias significativas en el criterio de valoración primario entre el tratamiento con amlodipino y el tratamiento con clortalidona: cociente de riesgos (RR) 0,98, IC 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre los grupos a base de amlodipino y a base de clortalidona: RR 0,96 a IC 95% [0,89 a 1,02] $p = 0,20$.

Valsartán

El valsartán es un bloqueador selectivo de los receptores de angiotensina II (ARB II) activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre los receptores del subtipo AT1, que son responsables de los efectos conocidos de la angiotensina II.

El valsartán no exhibe ninguna actividad agonista parcial en los receptores AT1 y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por los receptores AT1 que por los receptores AT2.

El valsartán no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), también conocida como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y destruye la bradicinina. Debido a la falta de efecto sobre la ECA y la ausencia de potenciación de la bradicinina o la sustancia P, es poco probable que el ARB II se asocie con el desarrollo de tos seca. En ensayos clínicos en los que se comparó el valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue estadísticamente significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes que tomaban valsartán que en los pacientes que tomaban un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En estudios clínicos, la tos seca se desarrolló como efecto secundario en pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor de la ECA, esta complicación se observó en el 19,5% de los casos durante el tratamiento con valsartán, y en el 19% de los casos con tratamiento con un diurético tiazídico, mientras que en el grupo de pacientes tratados con un inhibidor de la ECA se detectó tos en el 68,5% de los casos ($p < 0,05$). El valsartán no interactúa ni bloquea los receptores de otras

hormonas o canales iónicos que desempeñan un papel importante en la regulación de la función cardiovascular.

En el tratamiento de la hipertensión arterial, el valsartán reduce la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración oral de una dosis única de valsartán, se observa el inicio del efecto antihipertensivo dentro de las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se logra dentro de las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo del valsartán persiste durante más de 24 horas después de tomarlo. Con el uso regular de valsartán, la reducción máxima de la presión arterial, independientemente de la dosis tomada, generalmente se logra dentro de 2-4 semanas y se mantiene en el nivel alcanzado durante la terapia a largo plazo. La retirada repentina de valsartán no conduce a la recurrencia de la hipertensión ni a otros eventos clínicos adversos.

Otros fármacos: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

En dos ensayos controlados aleatorizados grandes (ONTARGET (ONgoing Telmisartan solo y en combinación con Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes [Un estudio de nefropatía en diabetes mellitus realizado por el Departamento de Asuntos de Veteranos]) estudió el uso de una combinación de un inhibidor de la ECA y un bloqueador del receptor de angiotensina II.

El estudio ONTARGET se llevó a cabo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 con signos de afectación isquémica de órganos terminales. El estudio VA NEPHRON-D se realizó en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no demostraron efectos beneficiosos significativos sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, y hubo un mayor riesgo de hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Estos resultados también son significativos para otros inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II, dadas sus propiedades farmacodinámicas similares.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben administrarse concomitantemente a pacientes con nefropatía diabética (ver sección Advertencias y Precauciones).

El estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) se diseñó para investigar el beneficio de añadir aliskiren al tratamiento estándar con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 así como con la enfermedad renal crónica y/o cardiovascular, o con ambas enfermedades a la vez. El estudio se completó antes de lo previsto debido a un mayor riesgo de resultados adversos. La muerte por deterioro cardiovascular y accidente cerebrovascular se observó con mayor frecuencia (cuantitativamente) en el grupo tratado con aliskiren en comparación con el grupo tratado con placebo, con eventos adversos y eventos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal) observados con mayor frecuencia en el grupo tratado con aliskiren que en el grupo tratado con placebo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Linealidad

La farmacocinética de amlodipino y valsartán se caracteriza por su linealidad.

Amlodipino/Valsartán

Después de la administración oral del fármaco, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán y amlodipino (C_{max}) se alcanzan después de 3 y 6-8 horas, respectivamente. La

velocidad y el grado de absorción de valsamlodina son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando cada uno se toma por separado.

Amlodipino

Absorción

Después de la administración oral de amlodipino en dosis terapéuticas, la C_{max} de amlodipino se alcanza en 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta es del 64%-80%. La ingesta de alimentos no afecta significativamente la biodisponibilidad de amlodipino.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro han encontrado que alrededor del 97,5% del amlodipino circulante en la sangre se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

El amlodipino se metaboliza ampliamente (alrededor del 90%) en el hígado con la formación de metabolitos inactivos.

Eliminación

La excreción plasmática de amlodipino es bifásica, con una vida media de eliminación terminal ($T_{1/2}$) de aproximadamente 30-50 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza después de la administración continua durante 7-8 días. El 10% de los metabolitos originales de amlodipino y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excretan en la orina.

Valsartán

Absorción

Después de la administración oral de valsartán con el estómago vacío, el $C_{máx}$ se alcanza en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta media de valsartán es del 23%. Cuando el valsartán se toma con alimentos, el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) disminuye en aproximadamente un 40%, y el $C_{máx}$ - en un 50%, aunque, 8 horas después de tomar el fármaco, las concentraciones plasmáticas son las mismas tanto cuando se toma en ayunas como cuando se toma con alimentos. Una disminución del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que el valsartán puede utilizarse independientemente de las comidas.

Distribución

El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario después de la administración intravenosa es de aproximadamente 17 L, lo que indica que no hay una distribución tisular extensa. El valsartán se une significativamente a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación

El valsartán no experimenta un metabolismo pronunciado (solo el 20% de la dosis tomada se determina como metabolitos). En plasma a bajas concentraciones (menos del 10% del AUC de valsartán), se determina un hidroximetabolito que es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

La curva farmacocinética del valsartán es de naturaleza multiexponencial descendente ($T_{1/2\alpha} < 1$ hora y $T_{1/2\beta}$ alrededor de 9 horas). El valsartán se excreta predominantemente sin cambios en las heces (alrededor del 83%) y en la orina (alrededor del 13%). Después de la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es de aproximadamente 2 L/h y el aclaramiento renal es de 0,62 L/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total).

Propiedades farmacocinéticas en poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes menores de 18 años

No hay datos sobre la farmacocinética del fármaco en este grupo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

El tiempo para alcanzar la C_{max} de amlodipino en el plasma sanguíneo en pacientes jóvenes y ancianos es el mismo. En los pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino se reduce ligeramente, lo que resulta en un aumento del AUC y T_{1/2}. El AUC sistémico medio de valsartán en pacientes de edad avanzada es un 70% mayor que en pacientes más jóvenes, por lo que se debe tener precaución al aumentar la dosis.

Pacientes con deterioro de la función renal

El deterioro de la función renal no afecta significativamente a la farmacocinética de amlodipino. El aclaramiento renal de valsartán es aproximadamente el 30% del aclaramiento total del plasma sanguíneo, por lo que no se ha encontrado correlación entre el estado de la función renal y la exposición sistémica al valsartán.

Pacientes con deterioro de la función hepática

La experiencia con el uso de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. En pacientes con insuficiencia hepática, el aclaramiento de amlodipino disminuye, lo que resulta en un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60%. En promedio, en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada, la exposición (determinada por los valores de AUC) al valsartán es el doble que la de voluntarios sanos (seleccionados por edad, sexo y peso corporal). Los pacientes con enfermedad hepática deben tener precaución al utilizar el fármaco.

Datos preclínicos de seguridad

Amlodipino/Valsartán

Las reacciones adversas observadas en estudios con animales con posible significación clínica fueron las siguientes:

Se observaron signos histopatológicos de inflamación gástrica glandular en ratas macho expuestas a aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipino) dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. A exposiciones más altas, se han reportado ulceración y erosión de la mucosa gástrica tanto en mujeres como en hombres. También se observaron cambios similares en el grupo de valsartán solo (la exposición fue de 8,5 a 11,0 veces la dosis clínica de valsartán de 160 mg).

Se ha detectado un aumento de la incidencia y gravedad de la basofilia/hialinización tubular renal, dilatación, así como inflamación de los linfocitos intersticiales e hipertrofia medial arteriolar con dosis clínicas de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipino) de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. Se encontraron cambios similares en el grupo de monoterapia con valsartán (la exposición fue de 8,5 a 11,0 veces la dosis clínica de valsartán de 160 mg).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observó un aumento en el número de uréteres dilatados, deformidades del esternón y falanges de las patas delanteras no federadas con aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipino) dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipino. También se encontró dilatación ureteral en el grupo de monoterapia con valsartán (la exposición fue 12 veces superior a la dosis clínica de valsartán de 160 mg).

En este estudio, solo se demostraron pequeños signos de toxicidad materna (pérdida de peso moderada). La dosis máxima inactiva para el desarrollo de efectos se observó a 3- (valsartán) y 4- (amlodipino) exposiciones clínicas múltiples (basadas en el AUC).

No hubo pruebas de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad para componentes individuales.

Amlodipino

Toxicología Reproductiva

En estudios sobre el período reproductivo en ratas y ratones, se encontró una prolongación del período de gestación, una prolongación de la duración del trabajo de parto y una disminución de la supervivencia de las crías cuando el fármaco se administró a una dosis aproximadamente 50 veces superior a la dosis máxima recomendada para los seres humanos en mg/kg.

Disminución de la función reproductiva

No se observó ningún efecto sobre el rendimiento reproductivo en ratas tratadas con amlodipino (en machos durante 64 días y en hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg por mg/m²). En otro estudio en ratas, se administró besilato de amlodipino a ratas macho durante 30 días a una dosis comparable a la dosis humana en mg/kg, disminuyeron los niveles plasmáticos de hormona estimulante del folículo y testosterona, así como disminuyeron la densidad de espermatozoides y el número de espermátidas maduras y células foliculares testiculares.

Carcinogénesis, mutagénesis

En el estudio de ratas y ratones a los que se les administró amlodipino con alimentos durante dos años a una concentración calculada para recibir una dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día, no se encontraron pruebas de carcinogenicidad. La dosis máxima (para ratones, para ratas, dos veces más alta* que la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg por mg/m²) fue cercana a la dosis máxima tolerada para ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no han identificado efectos relacionados con los fármacos a nivel genético o cromosómico.

* Basado en el peso del paciente: 50 kg

Valsartán

Los datos no clínicos no muestran ningún peligro especial para los seres humanos sobre la base de estudios rutinarios de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ratas, como resultado de la administración del fármaco a dosis tóxicas para el organismo materno (600 mg/kg/día), durante los últimos días de gestación y lactancia, se observó una menor supervivencia y aumento de peso, así como un retraso en el desarrollo (descamación de las orejas y apertura del canal auditivo) en las crías (ver sección 4.6). Estas dosis utilizadas en ratas (600 mg/kg/día), aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada expresada en mg/m² (cálculos basados en una dosis oral de 320 mg/día y un peso corporal del paciente de 60 kg).

En los estudios preclínicos de seguridad, las dosis elevadas de valsartán (200-600 mg/kg de peso corporal) administradas a ratas provocaron una disminución del recuento de glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y mostraron signos de alteración de la hemodinámica renal (urea plasmática ligeramente elevada, hiperplasia tubular renal y basofilia en varones). Estas dosis utilizadas en ratas (200 y 600 mg/kg/día), aproximadamente 6 y 18 veces la dosis humana máxima recomendada expresada en mg/m² (cálculos basados en una dosis oral de 320 mg/día y un peso corporal del paciente de 60 kg).

Con el uso de dosis similares en títés, los cambios fueron similares, aunque más severos; Esto es especialmente cierto para los riñones, cuyos cambios han llegado al estado de nefropatía, incluyendo el aumento de los niveles de urea y creatinina.

También se observó hipertrofia de células yuxtaglomerulares renales en ambas especies. Se pensaba que todos los cambios se debían a la acción farmacológica del valsartán, que causa hipotensión prolongada, especialmente en los títés. No se cree que la hipertrofia de células yuxtaglomerulares renales tenga ninguna importancia cuando se utilizan dosis terapéuticas de valsartán en humanos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No hay requisitos especiales de eliminación.

Todos los medicamentos y residuos restantes deben destruirse de acuerdo con el procedimiento establecido.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 4 de abril de 2025.