# Diapresan® A 160/5 - 160/10

## Valsartán-Amlodipina

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Diapresan® A 160/5 contiene:
valsartán 160 mg; amlodipina 5 mg (equivalente a 6,93 mg de amlodipina besilato).
Excipientes: polvo de celulosa; crospovidona; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio vegetal; celulosa microcristalina c.s.; laca recubrimiento color (hpmc – copovidona – polidextrosa – polietilenglicol – triglicéridos caprílico /cáprico - dióxido de titanio); laca alumínica azul brillante al 11%; laca alumínica amarillo quinoleína al 30%; laca recubrimiento brillo (hpmc – polietilenglicol); sacarina sódica.

Cada comprimido recubierto de Diapresan® A 160/10 contiene:
valsartán 160 mg; amlodipina 10 mg (equivalente a 13,86 mg de amlodipina besilato).
Excipientes: polvo de celulosa; crospovidona; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio vegetal; celulosa microcristalina c.s.; laca recubrimiento color (hpmc – copovidona – polidextrosa – polietilenglicol – triglicéridos caprílico /cáprico - dióxido de titanio); óxido de hierro rojo; óxido de hierro amarillo; laca recubrimiento brillo (hpmc – polietilenglicol 7); sacarina sódica.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo antagonista específico de los receptores de Angiotensina II (valsartán), combinado con un antihipertensivo derivado dihidropiridínico bloqueante de los canales de calcio (amlodipina).
Código ATC: C0O9DB01.

### INDICACIONES

- Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

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

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Acción farmacológica:**

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

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

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

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

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

Al igual de lo que sucede con otros bloqueantes de los canales de calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (durante la prueba de esfuerzo) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco, sin afectación significativa de la *dP/dt* ni de la presión telediastólica ventricular izquierda o el volumen telediastólico. En los estudios de hemodinamia, la amlodipina no se asoció con un efecto inótropo negativo cuando se administró en las dosis terapéuticas usuales a animales y seres humanos sanos, tampoco cuando se coadministró con beta bloqueantes a seres humanos.

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

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

**Valsartán:** es un potente y específico antagonista del receptor de la angiotensina II con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el subtipo de receptor AT1, responsable de los efectos consabidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT1 con valsartán, puede estimular el receptor AT2 no bloqueado, lo que, aparentemente, contrarresta el efecto del receptor AT1. El valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT1 Y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT1 que por el AT2 (unas 20.000 veces mayor).

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

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

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensiva comienza a manifestarse en un plazo de 2 horas y se logra una reducción de la presión arterial máxima en 4 a 6 horas.

El efecto antihipertensivo persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la presión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La suspensión brusca del 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 beta bloqueante. 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.

**Farmacocinética:**

Linealidad: la amlodipina y el valsarán presentan una farmacocinética lineal.

**Amlodipina:**

Absorción: tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina sola, 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 la amlodipina.

Distribución: el volumen de distribución es de unos 21 L/Kg. Los estudios in vitro con la amlodipina revelan que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas del plasma.

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

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

**Valsartán:**

Absorción: después de la administración oral de valsartán solo, éste alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%.

Los alimentos reducen la exposición al valsartán (valorada a través del ABC) en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima (Cmáx) en cerca del 50%, aunque 8 horas después de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos con y sin ayuno. Esta reducción del ABC, 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 del valsartán en el estado estacionario tras la administración intravenosa es de alrededor de 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. El valsartán se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94 al 97%), sobre todo a la albúmina.

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

Eliminación: presenta una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ hr y $t_{1/2\beta}$ de 9 horas aproximadamente). El valsartán se elimina en las heces (cerca del 83% de la dosis) y por la orina (cerca del 13% de la dosis) principalmente en forma de fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática es de unos 2 L/h y su depuración renal, de 0,62 L/h (alrededor del 30% de la depuración total). La vida media de valsartán es de 6 horas.

**Valsartán-Amlodipina:** tras la administración oral se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán y amlodipina en un plazo de 3 y de 6 a 8 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de valsartán-amlodipina son equivalentes a las biodisponibilidades de ambos fármacos por separado en comprimidos individuales.

Poblaciones especiales:

- Población pediátrica (menores de 18 años): no se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.
- Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores): el tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de la amlodipina es similar en los pacientes jóvenes y de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de la amlodipina tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.
- Insuficiencia renal: la farmacocinética de la amlodipina no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán.
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de la amlodipina. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de la amlodipina, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso).

Debe tenerse precaución en los pacientes con enfermedad hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad.

Amlodipina/Valsartán: las reacciones adversas con posible relevancia clínica observadas en los estudios con animales fueron las siguientes:

Se observaron signos histopatológicos de inflamación del estómago glandular en ratas macho a una exposición de aproximadamente 1,9 (valsartán) y 2,6 (amlodipina) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipina. A exposiciones más elevadas, se observó ulceración y erosión de la mucosa estomacal tanto en hembras como en machos. También se observaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

A una exposición de 8-13 (valsartán) y 7-8 (amlodipina) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipina se encontraron una incidencia y una gravedad aumentadas de basofilia/hialinización del túbulo renal, dilatación y forma, así como inflamación linfocítica intersticial e hipertrofia medial arteriolar. Se hallaron cambios similares en el grupo con valsartán solo (exposición 8,5-11,0 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán).

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, se observaron incidencias aumentadas de uréteres dilatados, malformaciones del esternón y falanges sin osificación en las patas delanteras a exposiciones de aproximadamente 12 (valsartán) y 10 (amlodipina) veces las dosis clínicas de 160 mg de valsartán y 10 mg de amlodipina. También se encontraron uréteres dilatados en el grupo con valsartán solo (exposición 12 veces la dosis clínica de 160 mg de valsartán). En este estudio solamente se observaron signos modestos de toxicidad materna (reducción moderada del peso corporal). El nivel de efecto no observado para los efectos de desarrollo se observó a 3 (valsartán) y 4 (amlodipina) veces la exposición clínica (basada en el AUC).

Para los compuestos por separado no hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogénesis.

Amlodipina.

Toxicología reproductiva: los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad: no hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a $mg/m^2$). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipina besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo- estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis: las ratas y los ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a $mg/m^2$) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de $mg/m^2$ (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de $mg/m^2$ (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En monos titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico del valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en monos titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de amlodipina/valsartán es un comprimido al día.

Amlodipina/valsartán 5 mg/160 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 5 mg o valsartán 160 mg solos.

Amlodipina/valsartán 10 mg/160 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipina 10 mg o valsartán 160 mg solos, o con amlodipina/valsartán 5 mg/160 mg.

Amlodipina/valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipina y valsartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

Por conveniencia, se puede pasar a los pacientes que están recibiendo valsartán y amlodipina en comprimidos/cápsulas separados a amlodipina/valsartán que contenga la misma dosis de los componentes.

Poblaciones especiales:

- Insuficiencia renal: no hay datos clínicos disponibles en la insuficiencia renal grave. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en la insuficiencia renal moderada.

- Insuficiencia hepática: la asociación amlodipina/valsartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debe tenerse precaución cuando se administre amlodipina/valsartán a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie a amlodipina o amlodipina/valsartán, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipina en monoterapia o del componente de amlodipina respectivamente.

- Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores): en pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis. Se recomienda utilizar la dosis más baja disponible.
- Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipina/valsartán en menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración: vía oral.

Se recomienda tomar amlodipina/valsartán con un poco de agua.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados dihidropiridínicos, o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- El uso concomitante de amlodipina/valsartán con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 $m^2$).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ej.: cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras un infarto agudo de miocardio.

## ADVERTENCIAS

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de la amlodipina en las crisis hipertensivas.
- Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
- Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen: en estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con amlodipina/valsartán. Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de amlodipina/valsartán se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Si se presenta hipotensión con amlodipina/valsartán, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

- Trasplante renal: actualmente no existe experiencia en el uso seguro de amlodipina/valsartán en pacientes que hayan recibido recientemente un trasplante renal.
- Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.
- Angioedema: en los pacientes tratados con el valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo inflamación de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o inflamación de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo los inhibidores de la ECA. La administración de amlodipina/valsartán debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.
- Insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio: en pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Con el valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de la amlodipina (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció la amlodipina con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

- No se ha estudiado amlodipina/valsartán en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

## PRECAUCIONES

- Hiperpotasemia: el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.
- Estenosis de la arteria renal: amlodipina/valsartán debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.
- Insuficiencia hepática: el valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de la amlodipina se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. Debe tenerse especial precaución cuando se administre amlodipina/valsartán a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos.

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

- Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la posología de amlodipina/valsartán en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min./1,73 $m^2$). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en la insuficiencia renal moderada.
- Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo la amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.
- Estenosis valvular aórtica y mitral: como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en los pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

- Otros agentes antihipertensivos: los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (por ej.: alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (por ej.: antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.
- No se recomienda el uso concomitante de pomelo o jugo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.
- Inhibidores CYP3A4: el uso concomitante de la amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a la amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de la dosis.
- Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [por ej.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum): tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de la amlodipina puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ej.: rifampicina e Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).
- Simvastatina: la administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipina.
- Dantroleno (perfusión): en animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipina, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
- En estudios clínicos de interacción, la amlodipina no afectó la farmacocinética de la atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.
- Litio: se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante del litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo al valsartán. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio.

Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con amlodipina/valsartán.

- Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio: se recomienda controlar los niveles plasmáticos del potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con el valsartán.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos: cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINEs puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
- Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir): los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.
- Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskiren: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
- No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia del valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo:

Amlodipina: no se ha establecido la seguridad de la amlodipina durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán: no se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo

Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Lactancia:

Amlodipina: se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7%, con un máximo del 15%.

Se desconoce el efecto de la amlodipina en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar amlodipina/valsartán durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad: no hay ensayos clínicos sobre fertilidad con amlodipina/valsartán.

Valsartán: no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipina: en algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de la amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes tratados con amlodipina/valsartán y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

La amlodipina puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipina presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

**REACCIONES ADVERSAS**

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| **Clasificación de órganos del sistema MedDRA** | **Reacciones adversas** | **Frecuencia** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Amlodipina/ valsartán** | **Amlodipina** | **Valsartán** |
| Infecciones e infestaciones | Nasofaringitis | Frecuentes | -- | -- |
| | Gripe | Frecuentes | -- | -- |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Hemoglobina y hematocrito disminuidos | -- | -- | Frecuencia no conocida |
| | Leucopenia | -- | Muy raras | -- |
| | Neutropenia | -- | -- | Frecuencia no conocida |
| | Trombocitopenia, a veces con púrpura | -- | Muy raras | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
| | Anorexia | Poco frecuentes | -- | -- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipercalcemia | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Hiperglucemia | -- | Muy raras | -- |
| | Hiperlipidemia | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Hiperuricemia | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Hipopotasemia | Frecuentes | -- | -- |
| | Hiponatremia | Poco frecuentes | -- | -- |
| Trastornos psiquiátricos | Depresión | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Ansiedad | Raras | -- | -- |
| | Insomnio/trastornos del sueño | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Cambios del estado de ánimo | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Confusión | -- | Raras | -- |
| Trastornos del sistema nervioso | Coordinación anormal | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Mareo | Poco frecuentes | Frecuentes | -- |
| | Mareo postural | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Disgeusia | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Síndrome extrapiramidal | -- | Frecuencia no conocida | -- |
| | Dolor de cabeza | Frecuentes | Frecuentes | -- |
| | Hipertonía | | Muy raras | -- |
| | Parestesia | Poco frecuentes | Poco frecuentes | -- |
| | Neuropatía periférica, neuropatía | -- | Muy raras | -- |
| | Somnolencia | Poco frecuentes | Frecuentes | -- |
| | Síncope | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Temblor | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Hipoestesia | -- | Poco frecuentes | -- |
| Trastornos oculares | Alteración visual | Raras | Poco frecuentes | -- |
| | Deterioro visual | Poco frecuentes | Poco frecuentes | -- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trastornos del oído y del laberinto | Tinnitus | Raras | Poco frecuentes | -- |
| | Vértigo | Poco frecuentes | -- | Poco frecuentes |
| Trastornos cardíacos | Palpitaciones | Poco frecuentes | Frecuentes | -- |
| | Síncope | Raras | -- | -- |
| | Taquicardia | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular) | -- | Muy raras | -- |
| | Infarto de miocardio | -- | Muy raras | -- |
| Trastornos vasculares | Rubor | -- | Frecuentes | -- |
| | Hipotensión | Raras | Poco frecuentes | -- |
| | Hipotensión ortostática | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Vasculitis | -- | Muy raras | Frecuencia no conocida |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos | Poco frecuentes | Muy raras | Poco frecuentes |
| | Disnea | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Dolor faringolaríngeo | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Rinitis | -- | Poco frecuentes | -- |
| Trastornos gastrointestinales | Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen | Poco frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Alteración de los hábitos intestinales | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Estreñimiento | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Diarrea | Poco frecuentes | Poco frecuentes | -- |
| | Boca seca | Poco frecuentes | Poco frecuentes | -- |
| | Dispepsia | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Gastritis | -- | Muy raras | -- |
| | Hiperplasia gingival | -- | Muy raras | -- |
| | Náuseas | Poco frecuentes | Frecuentes | -- |
| | Pancreatitis | -- | Muy raras | -- |
| | Vómitos | -- | Poco frecuentes | -- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trastornos hepatobiliares | Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada | -- | Muy raras* | Frecuencia no conocida |
| | Hepatitis | -- | Muy raras | -- |
| | Colestasis intrahepática, ictericia | -- | Muy raras | -- |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Angioedema | -- | Muy raras | Frecuencia no conocida |
| | Dermatitis bullosa | -- | -- | Frecuencia no conocida |
| | Eritema | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Eritema multiforme | -- | Muy raras | -- |
| | Exantema | Raras | Poco frecuentes | -- |
| | Hiperhidrosis | Raras | Poco frecuentes | -- |
| | Reacciones de fotosensibilidad | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Prurito | Raras | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida |
| | Púrpura | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Erupción | Poco frecuentes | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida |
| | Decoloración de la piel | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Urticaria y otras formas de erupción | -- | Muy raras | -- |
| | Dermatitis exfoliativa | -- | Muy raras | -- |
| | Síndrome de Stevens-Johnson | -- | Muy raras | -- |
| | Edema de Quincke | -- | Muy raras | -- |
| | Necrólisis epidérmica tóxica (NET) | -- | Frecuencia no conocida | -- |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia | Poco frecuentes | Poco frecuentes | -- |
| | Dolor de espalda | Poco frecuentes | Poco frecuentes | -- |
| | Inflamación de las articulaciones | Poco frecuentes | -- | -- |
| | Espasmos musculares | Raras | Poco frecuentes | -- |
| | Mialgia | -- | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida |
| | Inflamación de tobillos | -- | Frecuentes | -- |
| | Sensación de pesadez | Raras | -- | -- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trastornos renales y urinarios | Creatinina sanguínea elevada | -- | -- | Frecuencia no conocida |
| | Trastorno de la micción | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Nicturia | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Polaquiuria | Raras | Poco frecuentes | -- |
| | Poliuria | Raras | -- | -- |
| | Insuficiencia renal y deterioro de la función renal | -- | -- | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Impotencia | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Disfunción eréctil | Raras | -- | -- |
| | Ginecomastia | -- | Poco frecuentes | -- |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia | Frecuentes | Poco frecuentes | -- |
| | Molestia, malestar general | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Fatiga | Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Edema facial | Frecuentes | -- | -- |
| | Rubefacción, sofoco | Frecuentes | -- | -- |
| | Dolor en el pecho no cardíaco | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Edema | Frecuentes | Frecuentes | -- |
| | Edema periférico | Frecuentes | -- | -- |
| | Dolor | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Edema depresible | Frecuentes | -- | -- |
| Exploraciones complementarias | Aumento del potasio sanguíneo | -- | -- | Frecuencia no conocida |
| | Aumento de peso | -- | Poco frecuentes | -- |
| | Pérdida de peso | -- | Poco frecuentes | -- |

* En su mayoría coincidiendo con colestasis.

**Información adicional sobre la combinación:** se observó edema periférico, un efecto adverso conocido de la amlodipina, generalmente con menor incidencia en los pacientes que recibieron la combinación amlodipina/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipina sola. En ensayos clínicos doble ciego, controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

| % de pacientes que experimentaron edema periférico | | **Valsartán (mg)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| **Amlodipina (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 | NA | NA | 9,0 | 9,5 |

La incidencia media de edema periférico uniformemente sopesada entre todas las dosis fue del 5,1% en la combinación amlodipina/valsartán.

**Información adicional sobre los componentes individuales:** las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipina o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para amlodipina/valsartán, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

**Amlodipina**:
- Frecuentes: somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, inflamación de tobillos.
- Poco frecuentes: insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.
- Raras: confusión.
- Muy raras: leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertonía, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.
- Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica (NET).

* en su mayoría coincidiendo con colestasis.
Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Valsartán:
- Frecuencia no conocida: disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potasio sérico, elevación de las pruebas de la función hepática incluyendo aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia y fallo renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

## SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: no hay experiencia de sobredosis con amlodipina/valsartán. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente la hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipina puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.
En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipina que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.
Tratamiento: si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipina ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de la amlodipina. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipina/valsartán exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, dado que no hay contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.
Es poco probable que valsartán y la amlodipina se eliminen mediante hemodiálisis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247**
**Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115**
**Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

## PRESENTACIONES

Diapresan® A 160/5; 160/10: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

**Conservar a temperatura ambiente.**
**Variación admitida entre 15ºC y 30ºC.**
**No retirar del envase hasta el momento de su uso.**
**Mantener fuera del alcance de los niños.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 58.699
Fecha de última revisión: 19/12/2024

**Química Montpellier S.A.**
Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento
es Libre de Gluten.