

Exforge®

Combinación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán) y un derivado dihidropiridínico (amlodipino).

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Comprimidos recubiertos.

Sustancias activas

Besilato de amlodipino.

Valsartán.

El producto se presenta en cinco dosis farmacéuticas. Un comprimido de Exforge contiene:

- 5 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 80 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo oscuro, redondos, de bordes biselados, con la marca «NVR» impresa en uno de los lados y «NV» en el otro.
- 5 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 160 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo oscuro, ovalados, con la marca «NVR» impresa en uno de los lados y «ECE» en el otro.
- 10 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 160 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo claro, ovalados, con la marca «NVR» impresa en uno de los lados y «UIC» en el otro.
- 5 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 320 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo muy oscuro, ovaloides, de bordes biselados, con la marca «NVR» impresa en relieve hundido en uno de los lados y «CSF» en el otro.
- 10 mg de amlodipino (en forma de besilato de amlodipino) y 320 mg de valsartán: comprimidos recubiertos, de color amarillo oscuro, ovaloides, de bordes biselados, con la marca «NVR» impresa en relieve hundido en uno de los lados y «LUF» en el otro.

Los comprimidos recubiertos de Exforge no son divisibles ni se pueden partir en dosis iguales.

Algunas presentaciones pueden no estar disponibles en todos los países.

Excipientes

5/80 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

5/160 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

10/160 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

5/320 mg: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

10/320 mg: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión (arterial) idiopática.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

En los pacientes cuya tensión arterial no pueda regularse adecuadamente con una monoterapia se puede sustituir esta por la combinación de Exforge. La dosis recomendada es de un comprimido al día (las 5 dosis farmacéuticas se especifican en el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN). Si fuera adecuado clínicamente, se puede pasar directamente de la monoterapia a la combinación en dosis fijas.

Por comodidad, los pacientes que reciban valsartán y amlodipino en comprimidos independientes pueden pasar a utilizar comprimidos de Exforge que contengan las mismas dosis de los citados fármacos.

Exforge puede emplearse como tratamiento inicial en los pacientes que probablemente necesitarán una politerapia para alcanzar los objetivos fijados de tensión arterial. La elección de Exforge como terapia inicial de la hipertensión debe basarse en una evaluación de los posibles riesgos y beneficios.

Como terapia inicial, normalmente se empieza por administrar la dosis de 5/80 mg de Exforge una vez al día. La dosis puede aumentarse al cabo de 1 a 2 semanas hasta un máximo de 1 comprimido de 10/320 mg una vez al día, en función de las necesidades de control de la tensión arterial. Exforge no se recomienda como tratamiento inicial en los pacientes que presentan una disminución del volumen intravascular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La dosis máxima es de 10/320 mg.

Tanto el amlodipino como el valsartán en monoterapia pueden administrarse con o sin alimentos. Se recomienda ingerir Exforge con un poco de agua.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Disfunción hepática

A causa del amlodipino y el valsartán, se debe tener cuidado a la hora de administrar Exforge a pacientes con disfunción hepática o trastornos obstructivos de las vías biliares. Debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Exforge en los pacientes menores de 18 años de edad, pues no se dispone de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes mayores de 65 años, pues toleran ambos componentes de Exforge tan bien como los pacientes más jóvenes que reciben dosis similares. Debe plantearse comenzar el tratamiento con la mínima dosis de amlodipino disponible. La presentación de Exforge con la mínima dosis contiene 5 mg de amlodipino (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).
- El uso concomitante de Exforge con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) del apartado INTERACCIONES) o falla renal ($FG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes hiponatrélicos o hipovolémicos

En estudios comparativos con placebo se ha observado una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con Exforge. En los pacientes cuyo sistema renino-angiotensínico se halle activado (como son los pacientes hipovolémicos o hiponatrélicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) y que estén recibiendo antagonistas de los receptores de la angiotensina puede aparecer hipotensión sintomática. Se recomienda corregir dicho trastorno antes de administrar Exforge o mantener una estrecha vigilancia médica al inicio del tratamiento.

Si apareciese hipotensión con la administración de Exforge se debe colocar al paciente en decúbito supino y, en caso necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede reanudarse una vez que se haya estabilizado la tensión arterial.

Hiperpotasemia

El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar la concentración de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela y determinando con frecuencia los valores de potasio.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Exforge debe usarse con cautela como tratamiento de la hipertensión en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal y en los pacientes con un solo riñón que presenten estenosis de la arteria renal, ya que en estos casos podrían aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica.

Pacientes con disfunción renal

No se dispone de datos en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <10 ml/min), por lo que se aconseja cautela en estos casos. No es necesario ajustar la dosis de Exforge en pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA —como el valsartán— o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase el subapartado Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) del apartado INTERACCIONES).

Pacientes con trasplante renal

Hasta el momento no existe experiencia sobre la seguridad de Exforge en pacientes sometidos a un trasplante de riñón reciente.

Pacientes con disfunción hepática

En su mayor parte, el valsartán se elimina inalterado a través de la bilis, mientras que el amlodipino sufre un intenso metabolismo hepático. Se debe tener un cuidado especial a la hora de administrar Exforge a pacientes con disfunción hepática o con trastornos obstructivos de las vías biliares (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Angioedema

Se han registrado casos de angioedema, con afectación de la laringe y la glotis y consiguiente obstrucción de las vías respiratorias o hinchazón del rostro, los labios, la faringe o la lengua en pacientes tratados con valsartán, algunos de los cuales tenían antecedentes de angioedema con otros fármacos, como los IECA. En los pacientes que presenten angioedema se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Exforge y no volver a administrar el medicamento.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio

En general, los antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino, deben utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (como son los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado a oliguria o a azoemia progresiva y, en casos infrecuentes, a insuficiencia renal aguda o fallecimiento. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto de miocardio debe incluir siempre un análisis de la función renal.

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Al comienzo de la administración del amlodipino o al aumentar la dosis de dicho fármaco existe el riesgo de que se produzca una agudización de la angina de pecho o un infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes con arteriopatías coronarias obstructivas severas.

Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como ocurre con todos los vasodilatadores, se requiere un especial cuidado a la hora de administrar amlodipino a pacientes que sufran estenosis de las válvulas aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el doble bloqueo del RAAS mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Otros

Después de la administración concomitante de inductores del CYP3A4, la concentración plasmática de Amlodipino puede variar. Por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo rifampicina)

Un estudio clínico evidenció que el Amlodipino se transfiere a la leche materna. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con Amlodipino debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con Amlodipino para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de Exforge se evaluó en cinco estudios clínicos comparativos en el que participaron 5175 pacientes de los que 2613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino.

Las reacciones o eventos adversos (Tablas 1 y 2) se han ordenado por orden de frecuencia decreciente, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas con Exforge

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Nasofaringitis, influenza
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras:	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Raras:	Trastornos visuales
Trastornos psiquiátricos	
Raras:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Infrecuentes:	Mareo, somnolencia, mareo postural, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes:	Vértigo
Raras:	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes:	Taquicardia, palpitaciones
Raras:	Síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes:	Hipotensión ortostática
Raras:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes:	Tos, dolor laringofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes:	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes:	Erupción, eritema
Raras:	Hiperhidrosis, exantema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	

Infrecuentes:	Hinchazón articular, dolor de espalda, artralgia
Raras:	Espasmo muscular, sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Polaquiuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raras:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, acaloramiento

Información adicional sobre la combinación

En los ensayos clínicos con doble enmascaramiento y comparación con placebo o producto activo ya finalizados, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la combinación (5,8%) que en los que recibieron monoterapia con amlodipino (9%).

Análisis clínicos

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartán y amlodipino presentaron diferencias considerables en los resultados de los análisis clínicos con respecto a las cifras iniciales. Se observó una incidencia algo mayor de nitrógeno ureico notablemente elevado en sangre en los grupos de monoterapia con valsartán (5,5%) y de biterapia con amlodipino y valsartán (5,5%) que en el grupo del placebo (4,5%).

Información adicional sobre cada uno de los fármacos componentes

Exforge puede producir las mismas reacciones adversas que los fármacos que lo componen, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Amlodipino

En la Tabla 2 se detallan otros eventos adversos notificados con el amlodipino en monoterapia, con independencia de su relación causal con el fármaco:

Como los ensayos clínicos con el amlodipino se realizaron en condiciones muy diversas, las frecuencias de los eventos adversos observados en dichos ensayos clínicos no son comparables entre sí y puede que no reflejen las que se registran en la práctica.

Tabla 2 Eventos adversos con el amlodipino en monoterapia

Trastornos oculares	
Infrecuentes	Diplopía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raros	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raros	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raros	Hiperglucemia

Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes	Insomnio, cambios del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	
Infrecuentes	Temblores, hipoestesia, disgeusia
Muy raros	Neuropatía periférica, hipertensión
Trastornos cardíacos	
Muy raros	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy raros	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Disnea, rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Vómitos, dispepsia
Muy raros	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raros	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Alopecia, púrpura, cambio de color de la piel, fotosensibilidad
Muy raros	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Infrecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes	Trastorno de la micción, nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Infrecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Infrecuentes	Dolor, malestar general, dolor torácico
Exploraciones complementarias	
Infrecuentes	Peso disminuido, peso aumentado
Muy raros	Enzimas hepáticas elevadas (casi siempre compatible con colestasis)

Valsartán

En la Tabla 3 se presentan otras reacciones adversas notificadas correspondientes a los ensayos clínicos, la experiencia posterior a la comercialización y los resultados de laboratorio en la indicación de hipertensión, ordenadas según la clase de órgano, aparato o sistema.

Las reacciones adversas correspondientes a la experiencia posterior a la comercialización y a los resultados de laboratorio no pueden clasificarse en una categoría de frecuencia específica, por lo que se consideran «de frecuencia desconocida».

Tabla 3 Reacciones adversas con el valsartán en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

De frecuencia desconocida	Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
De frecuencia desconocida	Potasio elevado en sangre
Trastornos vasculares	
De frecuencia desconocida	Vasculitis
Trastornos hepatobiliares	
De frecuencia desconocida	Prueba de función hepática anormal, incluida bilirrubina elevada en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
De frecuencia desconocida	Angioedema, dermatitis ampollosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
De frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
De frecuencia desconocida	Insuficiencia renal y alteración renal, creatinina elevada en sangre

También se han observado los eventos siguientes durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes hipertensos, con independencia de su asociación causal con el fármaco del estudio: insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones víricas.

INTERACCIONES

Amlodipino

Simvastatina: La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

Inhibidores de la CYP3A4: La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes de la CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino junto con inhibidores de la CYP3A4.

Jugo de pomelo (toronja): La exposición al amlodipino puede verse aumentada cuando este se administra con jugo de pomelo, debido a la inhibición de la CYP3A4. Sin embargo, la administración simultánea de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no supuso un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Inductores de la CYP3A4: No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores de la CYP3A4 sobre el amlodipino. En los pacientes que reciban amlodipino

junto con inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]) se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente.

El amlodipino en monoterapia se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, maalox (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: El uso simultáneo de ARA —como el valsartán— con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciban tratamiento con Exforge y otros fármacos que afectan el SRA (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA —como el valsartán— o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal severa (FG <30 ml/min) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El uso simultáneo de ARA —como el valsartán— o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Potasio: El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela y haciendo determinaciones frecuentes de los valores de potasio.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

Litio: Durante la administración simultánea de litio con IECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluido Exforge, se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante dicha administración simultánea. Si también se administra un diurético, es posible que Exforge suponga un aumento adicional del riesgo de toxicidad por litio.

Transportadores: Los resultados de un estudio efectuado *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador

de entrada (p. ej., rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (p. ej., ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA), Exforge no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Habida cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. Se ha descrito que la administración de IECA —una clase específica de fármacos que actúan sobre el SRAA— durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo provoca en el feto lesiones y muerte. Además, análisis retrospectivos indican que el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un riesgo de anomalías congénitas. En embarazadas que tomaron valsartán por accidente se han descrito casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal neonatal.

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre el uso de amlodipino en las gestantes. Los estudios efectuados en animales con el amlodipino han mostrado toxicidad para la función reproductora a una dosis 8 veces mayor que la dosis máxima recomendada de 10 mg (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo que puede existir para el ser humano.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender la administración de Exforge lo antes posible (véase el apartado Datos en animales).

Consideraciones clínicas

Riesgo embriofetal o materno asociado a enfermedades

La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el parto (p. ej., necesidad de cesárea y hemorragia puerperal). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de retraso del desarrollo intrauterino y muerte intrauterina.

Riesgo fetal o neonatal

La presencia de oligohidramnios en embarazadas que en el segundo y tercer trimestre de embarazo toman fármacos que afectan el sistema renino-angiotensínico puede dar lugar a una disminución de la función renal fetal, que provoca anuria e insuficiencia renal; hipoplasia pulmonar fetal; deformaciones óseas (incluida hipoplasia craneal); hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a un tratamiento con ARA, se debe considerar la monitorización fetal pertinente.

Los lactantes de madres que hayan recibido tratamiento con ARA durante el primer trimestre deben ser objeto de vigilancia estrecha por si apareciera una hipotensión.

Datos en animales

Valsartán y amlodipino: En un estudio del desarrollo embriofetal realizado en ratas que recibieron dosis de 5/80, 10/160 o 20/320 mg/kg/d de amlodipino/valsartán por vía oral se observaron efectos maternos y fetales relacionados con el tratamiento (retrasos del desarrollo y anomalías en presencia de una toxicidad materna significativa) cuando se administró la dosis elevada de la combinación. La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en el embrión o feto fue de 10/160 mg/kg/día de amlodipino/valsartán. Esta dosis es 4,3 veces mayor en el caso del amlodipino y 2,7 veces mayor en el del valsartán que la exposición sistémica que se obtiene en los seres humanos tratados con la dosis máxima recomendada (10/320 mg en una persona de 60 kg).

Valsartán: En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad materna en las ratas que recibieron dosis de valsartán de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso) y en los conejos que recibieron dosis de 10 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 0,6 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso). No hubo indicios de toxicidad materna ni fetotoxicidad en ratones hasta una dosis de 600 mg/kg/d, que en términos de mg/m² supone aproximadamente 9 veces la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Amlodipino: Cuando se administró maleato de amlodipino en dosis de hasta 10 mg/kg/día por vía oral a ratas y conejas preñadas durante los respectivos períodos principales de organogénesis no se hallaron indicios de teratogenia ni de toxicidad embrionaria o fetal. No obstante, el tamaño de la camada disminuyó de forma considerable (en un 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó de forma significativa (aproximadamente se quintuplicó). Administrado en esa dosis, el amlodipino ha demostrado prolongar el período de gestación y la duración del parto en las ratas.

Lactancia

Amlopídino pasa a 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 amlopídino en los lactantes. No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Exforge 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.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Exforge no debe utilizarse en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban fármacos que actúan sobre el SRAA deben advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca del riesgo que comportan dichos fármacos durante la gestación.

Infertilidad

No se dispone de información sobre los efectos del amlopídino ni el valsartán en la fecundidad humana. Los estudios en ratas no han revelado efectos sobre la fecundidad por parte del amlopídino o del valsartán (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Hasta la fecha no se han registrado casos de sobredosis con Exforge. El principal síntoma de la sobredosis de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada acompañada de mareo.

La sobredosis de amlopídino podría provocar vasodilatación periférica excesiva y probablemente también taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada potencialmente duradera, incluso de choque (*shock*) con consecuencias mortales.

La hipotensión clínicamente significativa a causa de una sobredosis de amlopídino exige un apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización asidua de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina.

La administración de un vasoconstrictor, si no está contraindicada, puede ayudar a restaurar el tono vascular y la tensión arterial.

Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión o en las dos horas posteriores a la ingestión de amlopídino ha demostrado reducir significativamente la absorción de dicho fármaco.

El gluconato de calcio intravenoso puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Es poco probable que el valsartán o el amlopídino puedan eliminarse por hemodiálisis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica

Exforge es una combinación de dos antihipertensores que tienen modos de acción complementarios para regular la tensión arterial de los pacientes con hipertensión idiopática: el amlodipino, que pertenece a la clase de los antagonistas de los canales del calcio, y el valsartán, que pertenece a la clase de los antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estos fármacos ejerce un efecto antihipertensor aditivo y reduce la tensión arterial en mayor medida que cada uno de los componentes por separado.

Amlodipino

El amlodipino contenido en Exforge inhibe el ingreso transmembranario de iones de calcio al interior del músculo liso vascular y cardíaco. La acción antihipertensora del amlodipino se debe a un efecto relajante directo del músculo liso vascular, que provoca una reducción de la resistencia vascular periférica y de la tensión arterial. Los datos experimentales indican que el amlodipino se fija tanto en los sitios de unión a dihidropiridinas como en los sitios de unión a compuestos no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia el interior de los miocitos a través de los canales iónicos específicos.

Cuando el amlodipino se administra en dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, produce una vasodilatación que provoca un descenso de la tensión arterial en decúbito supino y en bipedestación. Dicho descenso no se acompaña de una alteración significativa de la frecuencia cardíaca ni de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.

El efecto farmacológico está correlacionado con las concentraciones plasmáticas tanto en los pacientes jóvenes como en los ancianos.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino produjeron una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal efectivo, sin alteración de la fracción filtrada ni de la proteinuria.

Al igual que sucede con otros antagonistas de los canales del calcio, en las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la resincronización cardíaca) realizadas a los pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipino se observa generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco que no se acompaña de una afectación significativa de la dP/dt , de la tensión telediastólica ventricular izquierda ni del correspondiente volumen telediastólico. En los estudios hemodinámicos, el amlodipino no se asoció a un efecto inótropo negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales enteros y seres humanos, incluso cuando se administró con betabloqueantes a seres humanos.

El amlodipino no altera el funcionamiento del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales enteros y seres humanos. En los ensayos clínicos de administración de amlodipino con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión o

de angina de pecho, no se observaron eventos adversos relacionados con las magnitudes electrocardiográficas.

Se ha comprobado que el amlodipino ejerce efectos clínicos beneficiosos en los pacientes que padecen angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica o arteriopatía coronaria documentada angiográficamente.

Valsartán

El valsartán es un antagonista oral potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT₁, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. La elevación de las concentraciones plasmáticas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartán puede estimular el receptor AT₂ no bloqueado, lo que 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 enzima convertidora de la angiotensina (ECA), conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Al carecer de efectos sobre la ECA y no potenciar la bradicinina ni la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos comparativos de valsartán con un IECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el IECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico de pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con IECA, presentaron 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 IECA ($p < 0,05$). El valsartán no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular ni se fija a ellos.

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

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensora se manifiesta en un plazo de 2 horas, y se logra la máxima reducción de la tensión arterial transcurridas de 4 a 6 horas. El efecto antihipertensor persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La suspensión brusca de la administración del valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni otros eventos clínicos adversos.

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II a IV de la NYHA), se ha visto que el valsartán reduce significativamente las hospitalizaciones. Este efecto beneficioso resultó máximo en los pacientes que no recibían ni un IECA ni un betabloqueante. Se ha visto asimismo que el valsartán reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción del ventrículo izquierdo a raíz de un infarto de miocardio reciente.

Farmacocinética

Linealidad

Las farmacocinéticas del valsartán y del amlodipino son lineales.

Amlodipino

Absorción: Cuando se administran dosis terapéuticas de amlodipino en monoterapia por vía oral, el fármaco alcanza su concentración plasmática máxima en 6-12 horas. Se ha calculado que su biodisponibilidad absoluta varía entre el 64% y el 80%. La ingestión de alimentos no altera la biodisponibilidad del amlodipino.

Distribución: El volumen de distribución es de unos 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han revelado que cerca del 97,5% del fármaco circulante va unido a proteínas plasmáticas. El amlodipino atraviesa la placenta y pasa a la leche materna.

Biotransformación: El amlodipino es ampliamente metabolizado en el hígado (en un 90% aproximadamente) dando lugar a metabolitos inactivos.

Eliminación: El amlodipino se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una vida media de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas aproximadamente. La concentración plasmática en el estado de equilibrio se alcanza al cabo de 7 u 8 días de administración continua. En la orina se excreta el 10% en forma de amlodipino inalterado y el 60% en forma de metabolitos.

Valsartán

Absorción: Después de la administración oral de valsartán en monoterapia, este 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 (área bajo la curva, AUC) al valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en cerca del 50%, aunque a partir de las 8 horas de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos con y sin ayuno. Esta reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado de equilibrio tras la administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que el valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. Un elevado porcentaje (94%-97%) del valsartán circula unido a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina.

Biotransformación: El valsartán no sufre una biotransformación intensa, pues solo alrededor del 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado pequeñas concentraciones plasmáticas de un metabolito hidroxilado del valsartán (que representan menos del 10% del AUC del valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación: El valsartán presenta una cinética de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ de 9 h aproximadamente). El valsartán se elimina sobre todo en las heces (cerca del 83% de la dosis) y la orina (en torno del 13% de la dosis), principalmente en forma de fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es

de unos 2 l/h y su depuración renal es de 0,62 l/h (alrededor del 30% de la depuración total). La vida media del valsartán es de 6 horas.

Valsartán/amlodipino

Tras la administración oral de Exforge, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán y amlodipino se alcanzan al cabo de 3 horas y de 6 a 8 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de la combinación de Exforge son equivalentes a la biodisponibilidad del valsartán y el amlodipino cuando ambos se administran en comprimidos individuales.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de amlodipino es similar en los sujetos ancianos y jóvenes. La depuración del amlodipino tiende a ser menor en los pacientes ancianos, con el consiguiente aumento del AUC y de la vida media de eliminación.

La exposición sistémica al valsartán es algo más elevada en los ancianos que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello tenga importancia clínica.

Disfunción renal

La disfunción renal no modifica de forma significativa la farmacocinética del amlodipino. No se aprecia correlación entre la función renal (en términos de depuración de creatinina) y la exposición al valsartán (en términos de AUC) en pacientes con distintos grados de disfunción renal. Por lo tanto, los pacientes con disfunción renal leve o moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática se observa una disminución de la depuración de amlodipino, junto con un aumento paralelo del AUC del 40%-60% aproximadamente. En los pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada, la exposición al valsartán (en términos de AUC) es, en promedio, el doble de la de los voluntarios sanos (de edad, sexo biológico y peso equiparables). Se debe tener cuidado en los pacientes con hepatopatías (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Más de 1400 pacientes hipertensos recibieron Exforge una vez al día en dos ensayos comparativos con placebo. El efecto antihipertensor de una dosis única de la combinación perduró durante 24 horas.

Exforge (combinación de besilato de amlodipino y valsartán) fue estudiado en dos ensayos comparativos con placebo en pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg. En el primer estudio (tensión arterial inicial de 153/99 mmHg), Exforge, en dosis de 5/80 mg, 5/160 mg y 5/320 mg, redujo la tensión arterial en 20-23/14-16 mmHg, mientras

que el placebo lo hizo en 7/7 mmHg. En el segundo estudio (tensión arterial inicial de 157/99 mmHg), Exforge, en dosis de 10/160 mg y 10/320 mg, redujo la tensión arterial en 28/18-19 mmHg, mientras que el placebo lo hizo en 13/9 mmHg.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo y de grupos paralelos se observó que, en pacientes cuya tensión arterial no había sido controlada adecuadamente con 160 mg de valsartán, esta se normalizó (TA diastólica en sedestación <90 mmHg en el momento de la $C_{\min}$ al final del ensayo) en el 75% de los pacientes tratados con 10/160 mg de amlodipino/valsartán y en el 62% de los pacientes tratados con 5/160 mg de amlodipino/valsartán, frente al 53% de los pacientes que siguieron recibiendo 160 mg de valsartán. La adición de 10 mg y 5 mg de amlodipino dio lugar a una reducción adicional de la tensión arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg y 3,9/2,9 mmHg, respectivamente, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 160 mg de valsartán en monoterapia.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo y de grupos paralelos se observó que, en pacientes cuya tensión arterial no había sido controlada adecuadamente con 10 mg de amlodipino, esta se normalizó (TA diastólica en sedestación <90 mmHg en el momento de la $C_{\min}$ al final del ensayo) en el 78% de los pacientes tratados con 10/160 mg amlodipino/valsartán frente al 67% de los pacientes que siguieron recibiendo 10 mg de amlodipino. La adición de 160 mg de valsartán dio lugar a una reducción adicional de la tensión arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo 10 mg de amlodipino en monoterapia.

Exforge también se investigó en un estudio comparativo con tratamiento activo de 130 pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥ 110 mmHg y <120 mmHg. En este estudio (tensión arterial inicial de 171/113 mmHg), la administración de Exforge 5/160 mg posteriormente ajustado a 10/160 mg redujo la tensión arterial en sedestación en 36/29 mmHg, mientras que la administración de 10/12,5 mg de lisinopril/hidroclorotiazida reajustados posteriormente a 20/12,5 mg dio lugar a una reducción de 32/28 mmHg.

En otros estudios, la probabilidad de lograr el control de la tensión arterial sistólica o diastólica fue mayor al empezar el tratamiento con la combinación farmacológica que con la monoterapia con valsartán o amlodipino, independientemente de los valores iniciales de la tensión arterial.

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

En los pacientes cuya tensión arterial se regula satisfactoriamente con el amlodipino, pero que presentan edemas inaceptables, la combinación puede proporcionar un control similar de la tensión arterial con menor edema.

Eficacia en subgrupos de población

En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, la respuesta a Exforge no se vio afectada por la edad, el sexo biológico, la raza o el índice de masa corporal (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²).

Se llevaron a cabo dos estudios comparativos con tratamiento activo y doble enmascaramiento en los que se administró Exforge como tratamiento inicial. En un estudio, se aleatorizó a un total de 572 pacientes de raza negra con hipertensión moderada o severa para recibir la combinación de amlodipino/valsartán o amlodipino en monoterapia durante 12 semanas. La dosis inicial de amlodipino/valsartán fue de 5/160 mg durante 2 semanas con un aumento obligatorio hasta 10/160 mg durante 2 semanas, seguidas de otro aumento opcional hasta 10/320 mg durante 4 semanas y la adición opcional de 12,5 mg de hidroclorotiazida durante 4 semanas. La dosis inicial de amlodipino fue de 5 mg durante 2 semanas con un aumento obligatorio hasta 10 mg durante 2 semanas, seguidas de un aumento opcional hasta 10 mg durante 4 semanas y la adición opcional de 12,5 mg de hidroclorotiazida durante 4 semanas. En momento del análisis de la variable principal (semana 8), la diferencia terapéutica entre la combinación amlodipino/valsartán y el amlodipino fue de 6,7/2,8 mmHg.

En otro estudio con diseño similar, se aleatorizó a 646 pacientes con hipertensión moderada o severa (tensión arterial sistólica media en sedestación [TASms] ≥ 160 mmHg y < 200 mmHg) para recibir la combinación de amlodipino/valsartán o amlodipino en monoterapia durante 8 semanas. La dosis inicial de amlodipino/valsartán fue de 5/160 mg durante 2 semanas con un aumento obligatorio hasta 10/160 mg durante 2 semanas, seguidas de la adición opcional de 12,5 mg de hidroclorotiazida durante 4 semanas. La dosis inicial de amlodipino fue de 5 mg durante 2 semanas con un aumento obligatorio hasta 10 mg durante 2 semanas, seguidas de la adición opcional de 12,5 mg de hidroclorotiazida durante 4 semanas. En momento del análisis de la variable principal (semana 4), la diferencia terapéutica entre la combinación amlodipino/valsartán y el amlodipino fue de 6,6/3,9 mmHg.

Estudio EXCITE (EXperienCIA del amlodipino y valsarTán en la hipErtensión)

En un estudio sin enmascaramiento no comparativo, se trató según la práctica clínica habitual a 9794 pacientes hipertensos en 13 países de Asia y Oriente Medio y fueron observados de forma prospectiva durante 26 semanas. A 8603 se les prescribió amlodipino/valsartán y a 1191 se les prescribió amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. El 15,5% eran ancianos, el 32,5% eran obesos, el 31,3% eran diabéticos y el 9,8% tenían hipertensión sistólica aislada. En la población general, ambas combinaciones en un único comprimido se asociaron a reducciones significativas y clínicamente relevantes de las tensiones arteriales sistólica/diastólica medias en sedestación ($-31,0/-16,6$ mmHg para amlodipino/valsartán y $-36,6/-17,8$ mmHg para amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, respectivamente). Estos resultados fueron constantes con independencia de la edad, el índice de masa corporal y la presencia o ausencia de diabetes. De forma similar, se observaron reducciones de la tensión arterial sistólica significativas y clínicamente relevantes en pacientes con hipertensión sistólica aislada ($-25,5$ mmHg y $-30,2$ mmHg, respectivamente).

Estudios asiáticos (en pacientes chinos y taiwaneses)

En tres estudios asiáticos en los que han participado más de 12 000 pacientes con hipertensión, la mayoría de ellos de origen chino, se ha observado una eficacia y una seguridad de Exforge muy similares a las de los estudios de registro realizados a nivel mundial en pacientes de origen étnico diverso, pero predominantemente blancos.

En un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento, prospectivo y observacional realizado en China con 11 422 pacientes hipertensos (de los cuales el 16,5% eran diabéticos y el 3,1% presentaban disfunción renal), Exforge produjo reducciones clínica y estadísticamente significativas en la TASms y en la tensión arterial diastólica media en sedestación (TADms) (reducciones medias de 27,1 y 15,3 mmHg, respectivamente; $p < 0,0001$) tras 8 semanas de tratamiento. El 66,1% de los pacientes alcanzó en la semana 8 el objetivo de TA originalmente definido como $<130/80$ mmHg para pacientes diabéticos o con disfunción renal y $<140/90$ mmHg para el resto de pacientes. El 76,8% de los pacientes alcanzó en la semana 8 el objetivo de TA definido unificado ($<140/90$ mmHg para todos los pacientes).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo y de grupos paralelos realizado en China, se comparó Exforge con nifedipino GITS (sistema terapéutico gastrointestinal). Se incluyó a 564 pacientes hipertensos (el 9,2% y 9,7% de los grupos de Exforge y nifedipino GITS, respectivamente, eran diabéticos) y Exforge dio lugar a reducciones medias en la TASms y de la TADms que fueron 5,8 y 4,0 mmHg superiores ($p < 0,0001$) a las obtenidas con el nifedipino GITS (reducciones medias de 16,6 y 8,6 mmHg con Exforge frente a 10,8 y 4,6 mmHg con nifedipino GITS) tras 12 semanas de tratamiento. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de TA ($<140/90$ o $<130/80$ mmHg en ausencia o presencia de diabetes, respectivamente) fue significativamente mayor con Exforge (79,0%) que con nifedipino GITS (57,4%; $p < 0,0001$).

En un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento, prospectivo y observacional realizado en Taiwán en el que se incluyó a 1029 pacientes hipertensos (de los que el 39,8% eran diabéticos), Exforge administrado en monoterapia o como tratamiento complementario provocó reducciones medias de 12,5 y 6,5 mmHg en la TASms y la TADms, respectivamente, tras 12 semanas de tratamiento. En conjunto, el 48,3% de los pacientes que recibieron Exforge alcanzaron el objetivo terapéutico deseado de TA.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Amlodipino/valsartán

En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados con amlodipino/valsartán en varias especies de animales no se hallaron anomalías que llevasen a descartar el uso de las dosis terapéuticas de amlodipino/valsartán en el ser humano. Se han llevado a cabo estudios de 13 semanas de duración con esta combinación en ratas y tities, así como estudios de toxicidad embriofetal en ratas.

En un estudio de toxicidad oral de 13 semanas de duración en ratas se apreciaron signos de inflamación del estómago glandular relacionados con la combinación de amlodipino/valsartán en los machos que recibieron $\geq 3/48$ mg/kg/día y en las hembras que recibieron $\geq 7,5/120$ mg/kg/día. Ninguna de las dosis del estudio de 13 semanas de duración efectuado en tities produjo tales efectos, aunque se apreció una inflamación del intestino grueso en los tities tratados con la dosis elevada (no se observó efecto alguno con dosis de $\leq 5/80$ mg/kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los ensayos clínicos con Exforge no fueron más frecuentes que los que se aprecian con las monoterapias respectivas.

No se han realizado estudios de mutagenia, clastogenia, toxicidad para la función reproductora ni carcinogenia con la combinación de amlodipino/valsartán, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre los dos fármacos.

Amlodipino

Se dispone de sólidos datos preclínicos y clínicos de seguridad para el amlodipino. Los estudios de carcinogenia o mutagenia no han arrojado resultados relevantes.

No se han observado efectos sobre la fecundidad de las ratas tratadas con amlodipino (64 días antes del apareamiento, en el caso de los machos, y 14 días antes del apareamiento, en el caso de las hembras) en dosis de hasta 10 mg/kg/día (que, en términos de mg/m^2 , es 8 veces mayor que la dosis humana máxima recomendada de 10 mg tomando como base un paciente de 50 kg de peso).

Se han realizado estudios de mutagenia, clastogenia, carcinogenia y de toxicidad para la función reproductora con el amlodipino en monoterapia, con resultados negativos.

Valsartán

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios habituales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinógeno y efectos sobre la fecundidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo: En diversos estudios de toxicidad preclínica efectuados en varias especies de animales, no se hallaron anomalías que llevasen a descartar el uso de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos.

En los estudios de toxicidad preclínica, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal) produjeron una reducción de las magnitudes hemáticas (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito) e indicios de alteración de la hemodinámica renal en las ratas (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre, hiperplasia de los túbulos renales y basofilia en los machos). En las ratas, tales dosis (200 y 600 mg/kg/día) son alrededor de 6 y 18 veces mayores (en términos de mg/m^2) que la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg de peso). En los titíes que recibieron dosis análogas, las alteraciones fueron similares, pero más severas, especialmente en los riñones, donde desembocaron en una nefropatía acompañada de un aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre. En ambas especies también se observó una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón. Todas las alteraciones se atribuyeron a la acción farmacológica del valsartán, que produce una prolongada hipotensión, especialmente en los titíes. Habida cuenta de las dosis terapéuticas de valsartán en los seres humanos, no parece que la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares del riñón revista importancia alguna.

Toxicidad para la función reproductora: En un estudio de fecundidad en ratas, el valsartán no ejerció efectos adversos sobre la capacidad reproductora —tanto en los machos como en las hembras— cuando se administró en dosis de hasta 200 mg/kg/d por vía oral, que en términos de mg/m^2 supone aproximadamente **6 veces** la dosis humana máxima recomendada (para el cálculo se supuso una dosis oral de 320 mg/d y un paciente de 60 kg de peso).

Mutagenia: El valsartán careció de potencial mutágeno, tanto génico como cromosómico, en diferentes estudios convencionales de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenia: No se observaron signos de carcinogenia cuando se administró valsartán en la dieta a ratones y ratas durante 2 años en dosis de hasta 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Exforge no se debe utilizar después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Exforge debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

Fabricante

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Febrero de 2021

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza