

Forzapress

®

Valsapress Forte®**(Valsartán +****Amlodipino)****160 mg + 5 mg, 160 mg + 10 mg, 320 mg +
5 mg****Tabletas
Recubiertas****ACTUALIZACIÓN COMPLETA**

Setiembre 2019.

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

- Forzapress® (Valsartán + Amlodipino) 160 mg + 5 mg, tabletas recubiertas.
- Forzapress® (Valsartán + Amlodipino) 160 mg + 10 mg, tabletas recubiertas.
- Forzapress® (Valsartán + Amlodipino) 320 mg + 5 mg, tabletas recubiertas.
- Valsapress Forte® (Valsartán + Amlodipino) 160 mg + 5 mg, tabletas recubiertas.
- Valsapress Forte® (Valsartán + Amlodipino) 160 mg + 10 mg, tabletas recubiertas.
- Valsapress Forte® (Valsartán + Amlodipino) 320 mg + 5 mg, tabletas recubiertas.

BESILATO DE AMLODIPINO

Nombre químico: monobenzenosulfonato de 3-Etil-5-metil (±)-2-[(2-aminoetoxi) metil]4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarboxilato.

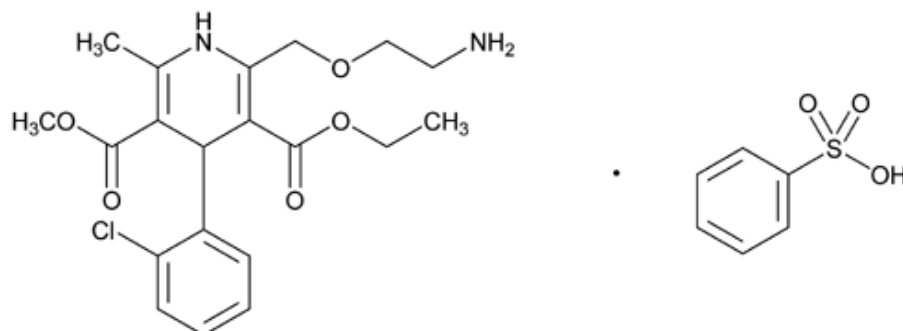
Peso molecular: 567.1

Fórmula química: C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₆H₆O₃S,

Código ATC: C08CA01

Número CAS: 88150-42-9 (amlodipino), 111470-99-6 (besilato de amlodipino)

Estructura molecular:


VALSARTÁ

Nombre químico: N-(1-oxopentil)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-L-valina.

Peso molecular:

435.5

Fórmula química:

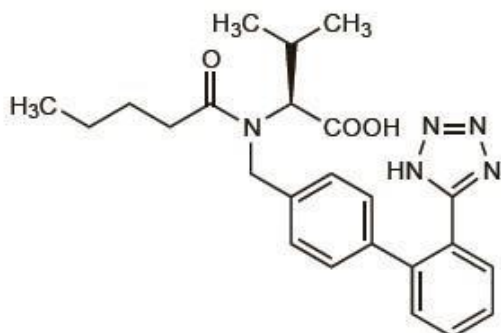
C₂₄H₂₉N₅O₃

Código ATC:

C09CA03

Número CAS: 137862-53-4

Estructura molecular:



2. CATEGORÍA FARMACOLÓGICA

Forzapress® contiene Besilato de Amlodipino, el cual es un bloqueador dihidropiridínico de los canales de calcio (CCB), y valsartán, un bloqueador del receptor de angiotensina II. Ambos son antihipertensivos.

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA EN TÉRMINOS DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

- Cada tableta de Forzapress® (Valsartán + Amlodipino) 160 mg + 5 mg, tabletas recubiertas, contiene:
Valsartán.....160.00 mg
Amlodipino Besilato.....6.94 mg (Equivalente a 5.00 mg de Amlodipino base)
Lactosa monohidratada.....1.50 mg
Glicolato sódico de almidón.....6.00 mg
Excipientes..... c.s.p.

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidratada, polietilenglicol, dióxido de titanio C.I. 77891, color amarillo D&C 10 C. I, 47005, y agua desionizada.

- Cada tableta de Forzapress® (Valsartán + Amlodipino) 160 mg + 10 mg, tabletas recubiertas, contiene:

Valsartán.....160
.00 mg
Amlodipino Besilato.....13.88 mg (Equivalente a 10.00 mg de Amlodipino base) Color rojo cochinilla CI 16255.....0.050 mg
Lactosa monohidratada.....1.50 mg
Glicolato sódico de almidón.....6.00 mg
Excipientes.....
c.s.p.

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidratada, polietilenglicol, dióxido de titanio C.I. 77891, color amarillo D&C 10 C. I, 47005, color rojo cochinilla C.I. 16255, sodio almidon glicolato y agua desionizada.

- Cada tableta de Forzapress® (Valsartán + Amlodipino) 320 mg + 5 mg, tabletas recubiertas, contiene:

Valsartán.....320
.00 mg
Amlodipino Besilato.....6.94 mg (Equivalente a 5.00 mg de Amlodipino base) Color amarillo 6 D&C CI 15985...0.30 mg
Lactosa monohidratada.....3.00 mg
Glicolato sódico de almidón.....12.00 mg
Excipientes.....
c.s.p.

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidratada, polietilenglicol, dióxido de titanio C.I. 77891, color amarillo D&C 10 C. I, 47005, sodio almidon glicolato, color café (óxido de hierro C.I. 77491 +C.I. 77499) y agua desionizada.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

5.1. Indicaciones

Forzapress® se encuentra indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Esta indicado en adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

5.2. Dosis y método de administración

Vía de administración: oral.

La dosis recomendada de Forzapress es un comprimido al día. Forzapress Valsartan 160 + Amlodipino 5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o Valsartan 160 mg solos. Forzapress Valsartan 160 mg + Amlodipino 5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o Valsartan 160 mg +

Amlodipino 5 mg.

Forzapress puede administrarse con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipino y Valsartan) 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 Valsartan y amlodipino en comprimidos/cápsulas separados a Forzapress que contenga la misma dosis de los componentes.

Insuficiencia renal

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 insuficiencia renal moderada. Insuficiencia hepática Forzapress está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe tenerse precaución cuando se administre Forzapress 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 Valsartan. Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

En pacientes de edad avanzada se recomienda precaución al aumentar la dosis. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos a amlodipino o Forzapress, se debe utilizar la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino respectivamente. Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Forzapress en niños menores de 18 años. No se dispone de datos..

5.3. Contraindicaciones

- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.
- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos.
- No coadministre aliskiren con Forzapress® en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²).
- Forzapress® no debe administrarse a pacientes en edad pediátrica.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

5.4. Advertencias especiales y precauciones para el empleo

- Forzapress® puede ser administrado con o sin alimentos.
- **Embarazo:** No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAI, 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 ARAI, 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 Forzapress®. 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 Forzapress® se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.
- Si se presenta hipotensión con Forzapress®, 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.
- **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:** Forzapress® 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.
- **Trasplante renal:** Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Forzapress® en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.
- **Insuficiencia hepática:** Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino 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 Forzapress® 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 Forzapress® en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min./1,73 m²). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.
 - **Hiperaldosteronismo primario:** Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina- angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.
 - **Angioedema:** En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Forzapress® 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 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.
 - Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, 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 pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.
 - **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAlI 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, ARAlI 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 ARAlI no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Advertencias generales

**Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene rojo cochinilla CI 16255 y/o amarillo 6 D&C CI 15985. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

**Este medicamento contiene glicolato sódico de almidón. El almidón se obtiene de la patata.

**Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

**Contraindicado en el embarazo o cuando se supone su existencia.

5.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones frecuentes con la combinación:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Forzapress® y otros medicamentos.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Otros agentes antihipertensivos:

Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la combinación.

Interacciones ligadas a amlodipino

No se recomienda el uso concomitante

Pomelo o zumo de pomelo

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Se requiere precaución en el uso concomitante

Inhibidores

CYP3A4

El uso concomitante de amlodipino 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 amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivos [p. ej. carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum)

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando amlodipino se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

Simvastatina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino 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 amlodipino.

Dantroleno (infusión)

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 amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Otros

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Interacciones ligadas a valsartán

No se recomienda el uso concomitante

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo 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 Forzapress®.

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 de potasio si se prescribe un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.

Se requiere precaución en el uso concomitante

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 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 a valsartán.

Bloqueo dual del SRAA con ARAll, 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, ARAll 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.

Otros

No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

5.6. Embarazo y lactancia

5.6.1. Embarazo

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3). 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 ARAll durante el primer trimestre del embarazo.

Está contraindicado el uso de los ARAll 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.

5.6.2. Lactancia

No existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, por ello se recomienda no administrar Forzapress® 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.

5.7. Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinaria

Debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas tales como vértigo y síncope, no se debe conducir u operar maquinaria peligrosa, ni llevar a cabo actividades que impliquen riesgo, hasta conocer los efectos de Forzapress® en el individuo en particular.

5.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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		
		Exforge	Amlodipino	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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	--	--
	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	--
	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
	Hinchazón 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 los componentes individuales

Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para Exforge, incluso sin haberse observado en los ensayos clínicos o durante el periodo post-comercialización.

Amlodipino

<i>Frecuentes</i>	Somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.
<i>Poco frecuentes</i>	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.
<i>Raras</i>	Confusión.
<i>Muy raras</i>	Leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, hipertonia, 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.
<i>Frecuencia no conocida</i>	Necrólisis epidérmica tóxica (NET).

* en su mayoría coincidiendo con colestasis

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Valsartán

<i>Frecuencia no conocida</i>	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.
-------------------------------	--

5.9. Sobredosis**5.9.1. Información sobre amlodipina**

Puede esperarse que la sobredosis ocasione vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada. En humanos, la experiencia con sobredosis intencional de amlodipina es limitada. Se ha reportado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada hasta e incluyendo choque con desenlace fatal.

Si ocurriera una sobredosis masiva, inicie el monitoreo cardíaco y respiratorio activo. Son esenciales frecuentes mediciones de la presión sanguínea. En caso de que se presenta hipotensión, debe iniciarse el apoyo cardiovascular incluyendo la elevación de las extremidades y la administración juiciosa de líquidos. Si la hipotensión no respondiera a estas medidas conservadoras, considere la administración de vasopresores (tales como fenilefrina) con atención al volumen circulante y a la producción de orina. Dado que la amlodipina se une altamente a las proteínas, no es probable que la hemodiálisis sea beneficiosa. Se ha demostrado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingestión de amlodipina disminuye significativamente la absorción de esta sustancia.

5.9.2. Información sobre valsartán

Se dispone de datos limitados respecto a sobredosis. El efecto más probable de la sobredosis con valsartán sería la vasodilatación periférica, hipotensión y taquicardia; pudiera presentarse bradicardia debido a estimulación parasimpática (vagal). Se ha reportado depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio, y choque. Si se presenta hipotensión sintomática, debe instituirse tratamiento de apoyo. La hemodiálisis no elimina al valsartán del plasma.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

6.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antagonistas de la angiotensina II, combinaciones; antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio, código ATC: C09DB01

Forzapress/ Valsapress Forte combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de antagonistas del calcio y valsartán al grupo de antagonistas de la angiotensina II. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada uno de los componentes solo.

Amlodipino/Valsartán

La combinación de amlodipino y valsartán produce una reducción aditiva de la presión arterial dosis dependiente en todo su rango posológico. El efecto antihipertensivo de una sola dosis de la combinación persistió durante 24 horas.

Amlodipino

El amlodipino inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la Resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos. Amlodipino no modifica la función del

nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Valsartán

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de angiotensina II tras un bloqueo del receptor AT₁ con valsartán pueden estimular al receptor subtipo AT₂ sin bloquear, lo que parece contrarrestar el efecto del receptor AT₁. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁ y tiene una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂.

Valsartán no inhibe la ECA, también conocida como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($p < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en aquellos tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de aquellos tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05$). Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con acontecimientos clínicos adversos.

6.2. Propiedades farmacocinéticas

*Amlodipino y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

6.2.1. Amlodipino

Luego de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino, su absorción produce concentraciones plasmáticas pico entre 6 y 12 horas después. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 y 90%. La biodisponibilidad de amlodipino no se altera por la presencia de alimentos. El amlodipino es extensamente (cerca de 90%) convertido a metabolitos inactivos vía metabolismo hepático siendo 10% del compuesto progenitor y 60% de los metabolitos excretados en la orina. La eliminación del plasma es bifásica con una vida media terminal de eliminación de cerca de 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio de amlodipino se alcanzan después de 7 a 8 días de administración diaria consecutiva.

6.2.2. Valsartán

La concentración plasmática pico del Valsartán se alcanza de 2 a 4 horas después de su administración. El Valsartán presenta una cinética biexponencial de degradación, luego de su administración intravenosa, con una vida media promedio de eliminación de cerca de 6 horas. El Valsartán, cuando se administra como solución oral, se recupera primariamente en las heces (cerca de 83% de la dosis) y orina (cerca de 13% de la dosis). La recuperación es principalmente como fármaco sin cambios, con sólo

cerca de 20% de la dosis recuperada como metabolitos. El metabolito primario, que constituye cerca de 9% de la dosis, es el valeril-4-hidroxi-valsartán. Luego de la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático del Valsartán es de cerca de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0.62 l/h (cerca de 30% del aclaramiento total).

7. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

7.1. Incompatibilidades

No aplicable.

7.3. Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C.

7.4. Naturaleza y material del contenedor

- Empaque primario: Blíster PVC + PVDC ámbar/aluminio
- Empaque secundario: Estuche de cartulina.

7.5. Instrucciones para el uso y manipulación

Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños..

8. PRESENTACIONES

Caja por 2 tabletas recubiertas muestra médica.

Caja por 14 tabletas recubiertas. Caja por 28 tabletas recubiertas.

9. REFERENCIAS

- CareNotes® System amlodipine-valsartán, disponible en el sitio web <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
- Drug details - MICROMEDEX® amlodipina-valsartán, disponible en el sitio web <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
- Sweetman S. Martindale The Complete Drug Reference. 36a ed. Gran Bretaña: Pharmaceutical Press; 2009. Pp 1214,1420.
- Ficha técnica del medicamento EXFORGE® de Novartis®. Sitio web consultado el 12 de setiembre del 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exforge-epar-product-information_en.pdf