

Disarval

5/160 - 10/160 - 5/320 - 10/320

Amlodipina 5/10 mg
Valsartán 160/320 mg



Bialiarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidados recubiertos

FORMULA:

Disarval 5/160:

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina (como amlodipina besilato) 5 mg, Valsartán 160 mg. Excipientes: estearato de magnesio, povidona, talco, dióxido de titanio, propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, polietilenglicol 6000, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Disarval 10/160:

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina (como amlodipina besilato) 10 mg, Valsartán 160 mg. Excipientes: estearato de magnesio, povidona, talco, dióxido de titanio, propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, polietilenglicol 6000, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, laca amarillo oca, laca amarillo de quinolina, c.s.p. 1 comprimido.

Disarval 5/320:

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina (como amlodipina besilato) 5 mg, Valsartán 320 mg. Excipientes: estearato de magnesio, povidona, talco, dióxido de titanio, propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, polietilenglicol 6000, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, crospovidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Disarval 10/320:

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina (como amlodipina besilato) 10 mg, Valsartán 320 mg. Excipientes: estearato de magnesio, povidona, talco, dióxido de titanio, propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, polietilenglicol 6000, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, crospovidona, laca amarillo oca, laca amarillo de quinolina, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo.

INDICACIONES:

Tratamiento de hipertensión arterial en pacientes que no ha-

yan respondido adecuadamente a la monoterapia con valsartán o amlodipina.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES: ACCION FARMACOLOGICA

Amlodipina

Amlodipina es un bloqueante de los canales lentos de calcio del grupo de dihidropiridinas, que inhibe el flujo de iones calcio a través de la membrana celular del músculo liso vascular y cardíaco, con mayor efecto sobre el músculo liso vascular, sin modificar la calcemia.

La acción antihipertensiva de amlodipina es debida a un efecto relajador directo sobre el músculo liso vascular, que causa una reducción de la resistencia vascular periférica.

En los enfermos hipertensos, la administración de amlodipina, en una toma diaria, produce vasodilatación, que resulta en una reducción clínicamente significativa de la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, que se mantiene durante 24 horas. Con el uso crónico, no se modifican significativamente la frecuencia cardíaca o los niveles de catecolaminas.

La magnitud de la reducción de la presión arterial con amlodipina, se correlaciona con la elevación de la presión arterial pretratamiento. Así, en pacientes con hipertensión moderada, se observó una respuesta 50% superior a la de pacientes con hipertensión leve. Los individuos normotensos no experimentaron cambios clínicamente significativos de la presión sanguínea. Debido al comienzo de acción lento de amlodipina, su administración no se asocia a hipotensión.

Amlodipina exhibe un efecto inotrópico negativo *in vitro*, aunque este efecto no fue evidenciado *in vivo* a dosis terapéuticas.

Valsartán

Angiotensina II, formada a partir de angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), es un potente vasoconstrictor y principal hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Angiotensina II se une a los receptores AT₁ existentes en muchos tejidos (como el músculo liso vascular, las glándulas suprarrenales, los riñones y el corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo: vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción de sodio. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT₂, pero sin ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.

Valsartán bloquea el efecto vasoconstrictor y secretor de aldosterona de angiotensina II mediante el bloqueo selectivo de los receptores AT₁. El principal metabolito de valsartán es inactivo a nivel de los receptores AT₁.

El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II, como consecuencia del bloqueo del receptor AT₁, estimula al receptor AT₂ no bloqueado antagonizando los efectos sobre el receptor AT₁. A diferencia de algunos antagonistas de angiotensina II, valsartán no exhibe acción agonista parcial sobre los receptores AT₁, y posee una afinidad 20.000 veces mayor por los receptores AT₁

que por los AT₂.

Valsartán no inhibe la ECA, tampoco se une o bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

Luego de la administración de valsartán, la inhibición del acoplamiento negativo retrógrado de angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a un aumento de la actividad de renina plasmática. El aumento de la actividad de renina lleva a un aumento de angiotensina II pero no reduce el efecto hipotensor de valsartán. La administración de valsartán en pacientes con hipertensión provoca reducción de la presión arterial en posición supina, sentada y de pie sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca. En la mayoría de los pacientes estudiados, luego de una dosis oral de valsartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se observa 2 horas después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la presión arterial a las 4-6 horas.

Con las dosis recomendadas, el efecto antihipertensivo se mantuvo durante al menos 24 horas.

La discontinuación abrupta del tratamiento con valsartán no se ha asociado con un incremento rápido de la presión arterial.

Valsartán + Amlodipina

Los fármacos que componen el producto han mostrado un efecto aditivo en la reducción de la presión sanguínea, produciendo una reducción mayor en conjunto, que la de sus componentes por separado. Este efecto resulta de la acción complementaria de ambos componentes.

FARMACOCINETICA:

Amlodipina

Absorción: después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre 64-90%. La absorción de amlodipina no se modifica con la ingesta de alimentos.

Distribución: el volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. En pacientes hipertensos aproximadamente el 93% de amlodipina circula unida a proteínas plasmáticas. Después de la administración continua se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7-8 días.

Metabolismo y eliminación: amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado (aproximadamente en un 90%) con producción de metabolitos inactivos, eliminándose por orina hasta un 10% de fármaco inalterado y un 60% de los metabolitos. La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación final de 30-50 horas, lo cual permite la administración de amlodipina una vez al día.

Valsartán

Absorción: luego de la administración oral, valsartán se absorbe rápidamente aunque la cantidad absorbida es variable. La C_{max} se alcanza aproximadamente a las 2-4 horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 23% (rango 23 ± 7). Tanto los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) como el área bajo la curva (ABC) son aproximadamente proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis estudiado (40-160 mg, dos veces al día).

Cuando se administra valsartán con los alimentos, el ABC y la C_{max} disminuyen un 48% y 59%, respectivamente, en relación con el tratamiento en ayunas. Estas modificaciones no tienen ninguna relevancia clínica y, por lo tanto, valsartán puede administrarse con o fuera de las comidas.

Distribución: valsartán se liga a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) en un 94-97%. El estado estacionario se alcanza a la semana de tratamiento. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 17 l/kg.

Metabolismo y eliminación: valsartán presenta una cinética de eliminación multixponencial (t_{1/2α} <1 hora y t_{1/2β} de aproximadamente 9 horas). El clearance plasmático es relativamente lento (alrededor de 2 l/h) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (30 l/h). El 83% de la dosis absorbida se elimina con las heces y el 13% en la orina, principalmente como droga sin metabolizar. El principal metabolito, 4-hidroxi-valsartán, representa alrededor de un 9% de la dosis.

Valsartán no se acumula de manera apreciable luego de la administración repetida.

Amlodipina + Valsartán

Se ha descrito que luego de la administración de la asociación, la C_{max} de valsartán y amlodipina se alcanzan a las 3 y 6-8 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: en pacientes de edad avanzada se observa una disminución del clearance de amlodipina con un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%. El ABC de valsartán es aproximadamente un 70% superior y la vida media es aproximadamente un 35% más prolongada que la de adultos jóvenes. Estas diferencias no son consideradas clínicamente significativas. **Insuficiencia hepática:** en pacientes con disfunción hepática se observa una disminución del clearance de amlodipina con un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, incluyendo pacientes con trastornos obstructivos biliares, el ABC de valsartán es 2 veces superior al observado en voluntarios sanos.

Insuficiencia renal: no se observó correlación alguna entre la función renal y la disponibilidad sistémica de valsartán o amlodipina en pacientes con insuficiencia renal de diferente severidad.

Insuficiencia cardíaca: el factor de acumulación promedio de valsartán es de 1,7 y su clearance aparente, luego de su administración oral, es de 4,5 l/hora. La edad no altera el clearance aparente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis habitualmente efectiva de amlodipina para el tratamiento de hipertensión arterial es de 2,5 a 10 mg/día, mientras que la de valsartán es de 80 a 320 mg/día. En estudios clínicos con dosis de 5 a 10 mg de amlodipina y 160 a 320 mg de valsartán, se observó un efecto antihipertensivo creciente con el incremento de la dosis. La dosis recomendada es de 1 comprimido diario. En función de la respuesta clínica, la dosis diaria puede aumentarse, luego de 3-4 semanas de tratamiento, hasta un máximo de 10 mg de

amlodipina + 320 mg de valsartán.

Pacientes tratados con amlodipina y valsartán por separado pueden ser transferidos a Disarval en las dosis tituladas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia hepática de origen no biliar y sin colestasis.

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a amlodipina, valsartán o, cualquiera de los componentes del producto o a dihidropiridinas. Embarazo (véase ADVERTENCIAS, Morbimortalidad fetal y neonatal). Lactancia. Shock cardiogénico. Angina inestable (excluida angina Prinzmetal). Hipertensión severa.

ADVERTENCIAS:

Morbimortalidad fetal y neonatal: el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se ha asociado a daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, malformaciones craneales neonatales, anuria, falla renal reversible e irreversible y muerte. También se ha detectado la aparición de oligohidramnios presumiblemente como resultado de una disminución de la función renal fetal. La presencia de oligohidramnios se ha asociado con contracturas de los miembros fetales, deformación craneofacial y desarrollo hipoplásico de los pulmones. Estas reacciones no aparecen como resultado de la exposición a la droga durante el primer trimestre de embarazo. Si se observa el desarrollo de oligohidramnios el producto debe suspenderse, a menos que esta conducta ponga en peligro la vida de la madre. Debe considerarse que los oligohidramnios pueden aparecer recién después que el feto haya sufrido un daño irreversible.

Los niños con antecedentes de exposición intrauterina a antagonistas de angiotensina II deben ser cuidadosamente vigilados frente a la aparición de hipotensión, oliguria e hipercalemia. Si se produce oliguria, deben controlarse principalmente la tensión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesario el empleo de exanguinotransfusión y diálisis peritoneal.

Si bien en ratas tratadas con amlodipina no se han evidenciado efectos teratogénicos o embriotóxicos, el número de muertes intrauterinas aumentó cinco veces y el tamaño de la cría disminuyó aproximadamente un 50%.

Si la paciente queda embarazada, durante el tratamiento con el producto, el mismo deberá discontinuarse tan rápido como sea posible.

Hipotensión y equilibrio hidroelectrolítico: se ha observado hipotensión excesiva en 0,4% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con amlodipina+valsartán. Los pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona activado, como pacientes deplecionados de volumen y/o sales (como pacientes tratados con diuréticos) pueden presentar un cuadro de hipotensión sintomática. Esta condición debe corregirse antes de co-

menzar el tratamiento o el mismo debe comenzarse bajo cuidadosa supervisión médica.

Si ocurriera hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si fuera necesario, administrar en forma intravenosa solución salina normal. Un cuadro de hipotensión pasajero no es una contraindicación para continuar con el tratamiento, el cual usualmente puede reanudarse sin dificultad inmediatamente después que la presión arterial haya sido estabilizada.

Riesgo de angina y/o infarto de miocardio: en casos aislados, se ha observado al comienzo del tratamiento con antagonistas cálcicos o, durante el incremento de la dosis, aumento de la frecuencia y/o gravedad de la angina o infarto agudo de miocardio, particularmente en pacientes con una enfermedad arterial obstructiva.

PRECAUCIONES:

Generales: debido a que la vasodilatación inducida por amlodipina es gradual, raramente se ha observado hipotensión aguda durante el tratamiento con amlodipina como monoterapia. No obstante, se recomienda precaución durante la administración del producto, al igual que con otro vasodilatador periférico, en especial en pacientes con estenosis aórtica.

Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias: al igual que con otros antihipertensivos, se recomienda precaución cuando se conducen vehículos o se operan maquinarias.

Suspensión de un β-bloqueante: amlodipina no brinda protección contra los riesgos de una suspensión abrupta del tratamiento con un β-bloqueante, en consecuencia, la reducción de dosis del β-bloqueante debe ser gradual.

Deterioro de la función renal: como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han informado alteraciones en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de angiotensina, se ha asociado con oliguria y/o aumentos progresivos de la uremia y, en raros casos, con falla renal aguda y/o muerte. Pueden anticiparse similares resultados en pacientes tratados con valsartán.

En pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, tratados con inhibidores de la ECA, se ha reportado un aumento de creatinina sérica o de la uremia. La administración de valsartán a corto plazo en 12 pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo ningún cambio significativo en la hemodinamia renal, la creatinemia o la uremia. Sin embargo, valsartán no ha sido usado en tratamientos prolongados en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, por lo cual se recomienda una vigilancia especial de estos pacientes durante el tratamiento con el producto.

Al presente no se dispone de información sobre la farmacocinética de valsartán en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 10 ml/min); se recomienda precaución durante la administración del producto en estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca: debido al leve riesgo de un efecto inotrópico negativo de amlodipina y a los reportes de disminución de la

presión arterial observados en pacientes tratados con valsartán como monoterapia, el producto debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio. Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con valsartán como monoterapia presentaron incrementos, generalmente menores y pasajeros, de los niveles séricos de urea, creatinina y potasio. Estos incrementos son más probables en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe siempre incluir la evaluación de la función renal.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: dado que valsartán se elimina principalmente en forma inalterada por vía biliar y que la vida media de amlodipina se encuentra prolongada en pacientes con alteración de la función hepática, se recomienda precaución durante el tratamiento de estos pacientes (véase FARMACOCINETICA).

Pacientes de edad avanzada: dado que no puede descartarse una mayor sensibilidad al producto en algunos pacientes de edad avanzada, se recomienda precaución durante su administración en este grupo etario.

Pacientes pediátricos: no se ha demostrado la eficacia y seguridad del producto en este grupo etario.

Lactancia: se desconoce si amlodipina o valsartán se excretan en la leche humana. Debido a los potenciales efectos adversos en los lactantes, se deberá optar por discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia que el producto posea para la madre.

Interacciones medicamentosas:

Amlodipina:

La administración de amlodipina conjuntamente con: diuréticos tiazídicos, α-bloqueantes, β-bloqueantes, inhibidores de la ECA, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales, ha resultado segura.

Digoxina: la administración simultánea de amlodipina y digoxina no modificó las concentraciones séricas ni el clearance renal de digoxina.

Warfarina: la administración concomitante de amlodipina no altera significativamente el efecto de warfarina sobre el tiempo de protrombina.

Cimetidina: la administración simultánea de cimetidina con amlodipina no modifica la farmacocinética de amlodipina.

Fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas: estudios *in vitro* demuestran que amlodipina carece de efectos sobre la unión a proteínas plasmáticas de digoxina, fenitoína, warfarina, indometacina.

Fármacos metabolizados por CYP450: los antagonistas de calcio pueden inhibir el metabolismo, dependiente de CYP450 de ciclosporina, teofilina y ergotamina. Datos procedentes de estudios clínicos indican que amlodipina no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de ciclosporina. Dado que no existen estudios sobre la posible interacción de teofilina y ergotamina con amlodipina, se recomienda monitorear sus niveles plasmáticos cuando se administre amlodipina concomitantemente.

Rifampicina/itraconazol: durante la administración concomitante de rifampicina/itraconazol con antagonistas cálcicos, se observó disminución de las concentraciones plasmáticas de éstos por aumento de su metabolismo hepático. En consecuencia, se recomienda supervisión clínica y, en caso de ser necesario, adaptación de la posología de amlodipina.

Anestésicos, hidrocarburos de inhalación: aunque los antagonistas cálcicos pueden ser útiles para prevenir taquicardias supraventriculares, hipertensión y espasmos coronarios durante las cirugías, la administración concomitante de anestésicos con amlodipina, debe realizarse con precaución a fin de evitar una hipotensión por efecto aditivo.

β-bloqueantes: si bien no se han reportado reacciones adversas resultantes de la administración concomitante de amlodipina con β-bloqueantes, existe riesgo potencial de una excesiva hipotensión arterial y, raramente, de insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo tanto, se recomienda precaución durante la administración conjunta.

Hipotensores/α-bloqueantes: puede potenciarse el efecto antihipertensivo. Aunque en algunos pacientes la administración conjunta ofrece una ventaja terapéutica, el tratamiento concomitante puede necesitar un ajuste de dosis.

Litio: el uso concomitante puede potencialmente resultar en neurotoxicidad que se manifiesta en forma de náuseas, diarrea, ataxia, temblor y/o tinnitus.

Simpatomiméticos: el uso concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de amlodipina.

Dantrolene (perfusión): se recomienda precaución durante la administración concomitante con amlodipina.

Antidepresivos imipraminicos (tríclicos)/neurolepticos: durante la administración conjunta existe el riesgo de hipotensión ortostática por un efecto antihipertensivo aditivo.

Estrógenos/corticoides: potencial disminución del efecto antihipertensivo de amlodipina por la retención hídrica producida por estas drogas.

Valsartán:

No se han detectado interacciones clínicamente significativas en estudios con: amlodipina, atenolol, cimetidina, furosemida, glibenclamida, hidroclorotiazida, digoxina e indometacina.

Puesto que valsartán no es metabolizado en forma significativa, no serían de esperar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes debidas a inducción o inhibición de CYP450.

Si bien valsartán posee alta unión a proteínas plasmáticas, no se han detectado interacciones clínicamente significativas en estudios *in vitro* con drogas que presentan alta unión a proteínas plasmáticas como diclofenac, furosemida y warfarina.

Diuréticos: como con otros fármacos que bloquean angiotensina II o, sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno y amilorida), suplementos de potasio o, sustitutos de sal que contengan potasio, puede producir un incremento de potasio sérico y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, de creatinina sérica. Por lo tanto, se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante.

Litio: se carece de información acerca del tratamiento concomi-

tante de valsartán y litio. Durante el tratamiento concomitante es indispensable un control regular de la litemia.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de amlodipina + valsartán ha sido evaluada en más de 2600 pacientes con hipertensión. Un total de 1440 pacientes fueron tratados durante, como mínimo, 6 meses y más de 500 durante al menos 1 año. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y, sólo infrecuentemente, condujeron a la discontinuación del tratamiento.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados contra placebo, reportadas con una incidencia $\geq 2\%$ y, superior a placebo, fueron: edema periférico, rinoфарингитis, infección del tracto respiratorio superior y mareos. En menos del 1% de los pacientes se reportaron eventos ortostáticos (hipotensión arterial, mareo postural).

Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento afectaron al 1,8% de los pacientes tratados con amlodipina+valsartán, en comparación con el 2,1% de los pacientes del grupo placebo. Las más comúnmente observadas fueron edema periférico y vértigo.

Otras reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 0,2\%$, fueron:

Hematológicas: linfadenopatía.

Cardiovasculares: palpitaciones, taquicardia.

Sensoriales: dolor de oído.

Gastrointestinales: diarrea, náuseas, constipación, dispepsia, dolor abdominal, gastritis, vómitos, disconfort abdominal, hemorroides, distensión abdominal, sequedad bucal, flatulencia, dolor dental, colitis.

Inmunológicas: alergia estacional.

Infecciosas: sinusitis, gripe, bronquitis, faringitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis, faringoamigdalitis, infección viral, abscesos dentales, cistitis, neumonía.

Musculoesqueléticas: contusión, epicondilitis, esguince, dolor, artralgia, espasmo muscular, migraja, osteoartritis, inflamación articular.

Metabólicas-nutricionales: gota, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia.

Nerviosas: cefalea, ciática, parestesia, síndrome cervicobraquial, síndrome del túnel carpiano, hipoestesia, cefalea sinus, somnolencia.

Psiquiátricas: insomnio, ansiedad, depresión.

Genitourinarias: hematuria, nefrolitiasis, polaquiriuria, disfunción eréctil.

Respiratorias: tos, dolor faringolaríngeo, rinitis, disnea, epistaxis, disfonía.

Dermatológicas: prurito, rash, hiperhidrosis, eccema, eritema.

Vasculares: enrojecimiento, tuforadas.

Otras: fatiga, dolor de pecho, astenia, fiebre, edema, dolor.

Amlodipina:

Las reacciones adversas son dosis dependientes. El patrón de reacciones adversas es similar en pacientes con y sin, insuficiencia cardíaca. Las más frecuentemente observadas (con una incidencia mayor en mujeres) son: edema, eritema, palpitaciones,

somnolencia, cefalea.

Raramente (con una incidencia de 0,1% - 1%) se han reportado: **Cardiovasculares:** arritmia (incluida taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia, dolor torácico, hipotensión, isquemia periférica, síncope, taquicardia, mareos posturales, hipotensión postural, vasculitis.

Neurológicas: hipoestesia, parestesia, temblor, vértigo, neuropatía periférica.

Gastrointestinales: anorexia, constipación, dispepsia, diarrea, flatulencia, vómitos, hiperplasia gingival, disfgia, pancreatitis.

Generales: astenia y dorsalgia, tuforadas, malestar, dolor, rigidez, aumento de peso, disminución de peso.

Musculoesqueléticas: artralgia, calambres musculares, migraja, artrosis.

Psiquiátricas: insomnio, nerviosismo, depresión, disfunciones sexuales, ansiedad, despersonalización.

Respiratorias: disnea, epistaxis.

Dermatológicas: prurito, rash, angioedema, eritema multiforme.

Sensoriales: disturbios en la visión, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, tinnitus.

Sistema nervioso autónomo: sequedad bucal, aumento de la sudoración.

Urinarias: frecuencia miccional, trastornos miccionales, nocturia.

Metabólicas: sed, hiper glucemia.

Hematológicas: púrpura, trombocitopenia.

El tratamiento con amlodipina no se ha asociado a alteraciones en los parámetros de laboratorio.

Reacciones adversas postcomercialización: desde la introducción de amlodipina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): ginecomastia, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas concordante con colestasis o hepatitis.

Valsartán:

La seguridad de valsartán para el tratamiento de hipertensión arterial ha sido evaluada en más de 4000 individuos.

Un 2,3% de los pacientes tratados con valsartán y, un 2,0% de los pacientes que recibieron placebo, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación del tratamiento fueron: cefalea y mareos.

Las reacciones adversas encontradas en estudios placebo controlados, ocurridas en al menos el 1% de los pacientes tratados con valsartán, fueron: infección viral (3% vs. 2%), fatiga (2% vs. 1%), dolor abdominal (2% vs. 1%).

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con valsartán, con una incidencia similar a placebo, fueron: cefalea, mareos, infección del tracto respiratorio superior, tos, diarrea, rinitis, sinusitis, náuseas, faringitis, edema y artralgia.

Reacciones adversas postcomercialización:

En estudios postcomercialización se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad: raros casos de angioedema.

Digestivas: enzimas hepáticas elevadas y, muy raramente, hepatitis.

Renales: insuficiencia renal.

Dermatológicas: alopecia.

Otras: hiperkalemia.

Alteración de las pruebas de laboratorio:

Creatinina: incrementos leves en creatinina sérica fueron observados en 0,8% de los pacientes con hipertensión esencial tratados con valsartán.

Hemoglobina y hematocrito: disminuciones $>20\%$ de la hemoglobina y del hematocrito fueron observadas en 0,4% y 0,8% de los pacientes tratados con valsartán, respectivamente.

Test de funcionalidad hepática: se han reportado alteraciones ocasionales de las pruebas de funcionalidad hepática.

Potasio: en pacientes hipertensos, se observaron incrementos superiores al 20% de potasio sérico en pacientes tratados con valsartán.

Uremia: en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca, incrementos superiores al 50% en la uremia fueron observados en pacientes tratados con valsartán.

SOBREDOSIFICACION:

Amlodipina

La experiencia de sobredosificación intencional en humanos es limitada. Es de esperar que una sobredosificación severa provoque vasodilatación periférica excesiva, con la consiguiente marcada hipotensión y, posiblemente taquicardia refleja.

En algunos casos, el lavado gástrico puede ser útil. Si la hipotensión es clínicamente importante, exige el apoyo cardiovascular activo, incluidos el monitoreo frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y la administración adecuada de fluidos. Si la hipotensión no responde a estas medidas de apoyo, la administración de medicamentos vasoconstrictores (como fenilefrina) puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Como amlodipina circula altamente unida a proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

Valsartán

Sintomatología: los datos relativos a la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosis serían hipotensión y taquicardia. Podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal).

Tratamiento: si la ingestión es reciente se deberá inducir el vómito. De ocurrir hipotensión excesiva, se deberá instaurar un tratamiento de apoyo pudiendo requerirse la infusión de solución salina normal. La hemodiálisis no es de utilidad para eliminar valsartán.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Disarval 5/160:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos de color amarillo claro, ranurados, codificados en una cara con isótopo de identificación Baliarda.

Disarval 10/160:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos de color naranja claro, ranurados, codificados en una cara con isótopo de identificación Baliarda.

Disarval 5/320:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos de color amarillo, ranurados, codificados en una cara con isótopo de identificación Baliarda.

Disarval 10/320:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos de color naranja, ranurados, codificados en una cara con isótopo de identificación Baliarda.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.788

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.



Este Medicamento es Libre de Gluten

Última revisión: Octubre 2008.



Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires