

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

Amlodipina - Valsartán



Bialiarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

FORMULA:

Disarval 5/160:

Cada comprimido recubierto contiene:

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

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo (Código ATC C09DB01).

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes adultos que no hayan respondido adecuadamente a la monoterapia con valsartán o amlodipina.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

- Amlodipina

Es un calcioantagonista (bloqueante de los canales lentos del calcio) del grupo de las 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 del músculo liso vascular, que causa una reducción en la resistencia vascular periférica.

En pacientes con hipertensión, la administración de amlodipina en una toma diaria, produce vasodilatación resultante 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 en 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 los 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

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

La angiotensina II se une a los receptores AT1 existentes en muchos tejidos (como músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y 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 la angiotensina II, el subtipo AT2, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.

Valsartán bloquea el efecto vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la 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 estimulará al receptor AT2 no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT1.

A diferencia de algunos antagonistas de la angiotensina II, valsartán no exhibe acción agonista parcial alguna sobre los receptores AT1, y posee una afinidad 20.000 veces mayor por los receptores AT1 que por los receptores AT2.

Valsartán no inhibe la ECA, tampoco se une o bloquea otros re-

ceptores hormonales o canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

Luego de la administración de valsartán, la inhibición del acoplamiento negativo retrógrado de la angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a un aumento de la actividad de renina en el plasma. El aumento de la actividad de la renina plasmática lleva a un aumento de la angiotensina II en el plasma, pero no reduce el efecto hipotensor de valsartán.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión provoca una 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

Linealidad

Amlodipina y valsartán muestran una farmacocinética lineal.

- Amlodipina + Valsartán

Se ha descrito que luego de la administración de la asociación, las C_{max} de valsartán y amlodipina se alcanzan a las 3 y 6-8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción de amlodipina/valsartán son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipina cuando se administran en comprimidos individuales.

- Amlodipina

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

Distribución: el volumen de distribución es aproximadamente de 21 litros/kg. El 97,5% de amlodipina circula unida a las 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 (aprox. 90%) con producción de metabolitos inactivos, eliminándose por orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos. La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación final de 30-50 horas, y 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 del 23% (rango 23 \pm 7). Tanto la C_{max} como el ABC son 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 un 59% respectivamente, en relación con el tratamiento en ayunas. Estas modificaciones no tienen ninguna relevancia clínica, 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 litros/kg.

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

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

Poblaciones especiales:

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 los jóvenes.

Insuficiencia hepática: en pacientes con deterioro de la función hepática se observa una disminución del clearance de amlodipina con un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%.

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

Insuficiencia renal: la farmacocinética de amlodipina no se ve afectada significativamente por la insuficiencia renal, no se observó correlación alguna entre la función renal y la disponibilidad sistémica de valsartán.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis habitualmente efectiva de amlodipina para el tratamiento de la hipertensión arterial es de 2,5 a 10 mg/día, mientras que la de valsartán es de 80 a 320 mg/día.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes por separado antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Pacientes tratados con amlodipina y valsartán por separado pueden ser transferidos a Disarval en la concentración correspondiente a las dosis tituladas.

La dosis recomendada de Disarval 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 (Disarval 10/320).

Poblaciones especiales:

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

Pacientes con hipertensión y con insuficiencia hepática, candidatos a usar amlodipina deben utilizar la dosis más baja disponible de la misma, tanto en monoterapia como en asociación a dosis fija. **Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda controlar los niveles de potasio y de creatinina.

Pacientes de edad avanzada: se recomienda tener precaución al aumentar la dosis en estos pacientes.

Los pacientes de edad avanzada con hipertensión, candidatos a usar amlodipina deben utilizar la dosis más baja disponible de la misma, tanto en monoterapia como en asociación a dosis fija.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con o fuera de las comidas, con un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a amlodipina, a las dihidropiridinas, a valsartán, o a cualquiera de los componentes del producto.

Segundo y tercer trimestres del embarazo.

Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.

Shock cardiogénico.

Hipotensión severa.

Tratamiento concomitante con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG menor a 60 ml/min/1,73 m²).

Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (como cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, estenosis aórtica de alto grado), insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras un infarto agudo de miocardio.

ADVERTENCIAS:

Embarazo: durante el embarazo no se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), incluyendo valsartán. No obstante, si se considera esencial mantener el tratamiento con un ARA II, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Del mismo modo, si la paciente queda embarazada, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARA II, e iniciar un tratamiento alternativo.

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

dadosa supervisión médica.

Si se presenta 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 de que la presión arterial ha sido estabilizada.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): el uso concomitante de inhibidores de la ECA (IECA), ARA II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal. Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECA, ARA II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta se hará bajo supervisión médica y sujeta a un estrecho y frecuente monitoreo de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. En pacientes con nefropatía diabética no se debe utilizar de forma concomitante IECA y ARA II.

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 (como heparina), se debe realizar con precaución y controlando frecuentemente los niveles de potasio.

Angioedema: se han notificado casos de angioedema (incluyendo hinchazón de laringe y glotis) en pacientes tratados con valsartán, generando una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe o lengua. Por lo tanto, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con el producto, en pacientes que presenten angioedema y no se debe volver a administrar.

Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con ARA II, incluyendo valsartán, dado que el sistema renina-angiotensina se encuentra alterado.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia cardíaca, postinfarto de miocardio: como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado alteraciones en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal depende de la actividad del SRAA, el tratamiento con IECA y ARA II se ha asociado con oliguria y/o aumentos progresivos de la uremia, y en raras ocasiones con falla renal aguda y/o muerte. Puede anticiparse similares resultados en pacientes tratados con valsartán. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfarto de miocardio debe siempre incluir la evaluación de la función renal.

En un estudio a largo plazo, controlado con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca (clases III y IV de la NYHA) de etiología no isquémica, la incidencia de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipina vs. el grupo placebo.

Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, dado el potencial aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Estenosis de la arteria renal: el producto debe usarse con precaución cuando se quiera tratar una hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón dado que pueden aumentar las concentraciones de urea y de creatinina en sangre.

Estenosis valvular aórtica y mitral: en pacientes con estenosis aórtica o mitral, se recomienda al igual que con otros vasodilatadores, administrar valsartán con precaución.

Trasplante renal: no existe experiencia clínica con el uso de amlodipina + valsartán en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a un trasplante renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas pesadas: en algunos pacientes puede verse afectado el estado de alerta por la aparición de mareo y cansancio. Por lo tanto, los pacientes deben abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles hasta que conozcan su susceptibilidad personal al producto.

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 administrar el producto con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o con trastornos biliares obstructivos.

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

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia ni la seguridad del producto en menores de 18 años.

Embarazo:

Amlodipina: no se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en humanos.

Valsartán: el uso de inhibidores de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado a daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, malformaciones craneales neonatales, anuria, falla renal reversible e irreversible y muerte. Por lo tanto, el uso de ARA II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Asimismo, no se recomienda su uso durante el primer trimestre de embarazo (véase ADVERTENCIAS/Embarazo).

Lactancia:

Amlodipina: se excreta en leche materna humana. Se desconocen los efectos de ésta en los lactantes.

Valsartán: se desconoce si valsartán se excreta en la leche materna humana.

No existe experiencia clínica con el uso de amlodipina + valsartán durante la lactancia, por lo tanto, se recomienda no administrar el producto durante este período.

Interacciones medicamentosas:

- **Con la combinación:**

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre amlodipina + valsartán y otros medicamentos.

La administración conjunta de antihipertensivos (como alfa-bloqueantes, diuréticos) y medicamentos que causan hipotensión (como antidepresivos tricíclicos, alfa-bloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden incrementar el efecto antihipertensivo en el uso concomitante.

- **Con amlodipina:**

Pomelo o jugo de pomelo: la administración de amlodipina con pomelo o jugo de pomelo no es recomendada dado que su biodisponibilidad puede aumentar, provocando un incremento de sus efectos antihipertensivos.

Inhibidores CYP3A4: el uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (como inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina, verapamilo o diltiazem) provocan un aumento significativo en la exposición de amlodipina. Esto puede ser más pronunciado en pacientes de edad avanzada los cuales pueden requerir un monitoreo clínico y un ajuste de dosis.

Inductores CYP3A4 (anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona; antibióticos como rifampicina; hierba de San Juan): durante la administración concomitante de inductores de CYP3A4 con amlodipina se pudo observar variaciones en las concentraciones plasmáticas de ésta. En consecuencia, se recomienda vigilar la presión arterial y, en caso de ser necesario, un ajuste en la dosis de amlodipina, tanto durante como después de la medicación conjunta.

Simvastatina: la administración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina junto con 80 mg de simvastatina reflejó un aumento del 77% en la exposición a simvastatina, comparado con la administración de simvastatina sola. Por lo tanto, se recomienda limitar las dosis de simvastatina a 20 mg en pacientes tratados con amlodipina.

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 respuesta a la protrombina.

Atorvastatina: la administración concomitante de amlodipina y atorvastatina no modificó la farmacocinética de atorvastatina.

Ciclosporina: la administración concomitante de amlodipina y ciclosporina no modificó la farmacocinética de atorvastatina.

Dantrolene (perfusión): debido al riesgo de una hiperpotasemia se recomienda evitar la administración conjunta de bloqueantes de canales de calcio, incluyendo amlodipina, en pacientes susceptibles o tratados por hipertermia maligna.

- **Con valsartán:**

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

Diuréticos: el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno y amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede producir un incremento del potasio sérico y, en pacientes

con insuficiencia cardíaca, de la creatinina sérica. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio durante el tratamiento concomitante.

Litio: durante el uso concomitante de litio y valsartán se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio, y toxicidad. Por lo tanto, durante el tratamiento es indispensable monitorear los niveles de litio en sangre.

AINEs, incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico o AINEs no selectivos: se debe tener precaución cuando se administra un ARA II concomitantemente con AINEs, debido a la posible disminución del efecto antihipertensivo. Asimismo, se puede producir un empeoramiento de la función renal y un aumento de los niveles de potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento y una adecuada hidratación.

Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir): estudios *in vitro* indican que valsartán es sustrato del transportador de captación hepática OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. Por lo tanto, la administración concomitante de valsartán con inhibidores de estas proteínas transportadoras pueden provocar un aumento de las concentraciones sistémicas de valsartán.

Bloqueo dual del SRAA: el uso concomitante de IECA, ARA II o aliskirén está asociado a reacciones adversas como hipotensión, hipopotasemia y disminución de la función renal, en comparación con el uso de un solo agente con efectos sobre el SRAA.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de amlodipina + valsartán ha sido evaluada en más de 2600 pacientes con hipertensión.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia o graves, fueron: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fovea, edema periférico, fatiga, enrojecimiento dérmico, astenia, rubefacción, sofoco, hipopotasemia y edema depresible. Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia, fueron:

Inmunológicas: *Raras:* hipersensibilidad.

Metabólicas: *Poco frecuentes:* anorexia, hipercalcemia, hiperlipemia, hiperuricemia, hiponatremia.

Psiquiátricas: *Raras:* ansiedad.

Neurológicas: *Poco frecuentes:* coordinación anormal, mareo, mareo postural, parestesia, somnolencia.

Visuales: *Poco frecuentes:* deterioro visual; *Raras:* alteración visual.

Auditivas: *Poco frecuentes:* vértigo; *Raras:* tinnitus.

Cardíacas: *Poco frecuentes:* palpitaciones, taquicardia; *Raras:* síncope.

Vasculares: *Poco frecuentes:* hipotensión ortostática; *Raras:* hipotensión.

Respiratorias: *Poco frecuentes:* tos, dolor faringolaríngeo.

Gastrointestinales: *Poco frecuentes:* dolor abdominal/malestar abdominal, constipación, diarrea, boca seca o sequedad bucal, náuseas.

Dermatológicas: *Poco frecuentes:* eritema, erupción; *Raras:*

exantema, hiperhidrosis, prurito.

Musculoesqueléticas: Poco frecuentes: artralgia, dolor de espalda, inflamación articular; **Raras:** espasmo muscular, sensación de pesadez.

Renales: Raras: polaquiuria, poliuria.

Reproductivas: Raras: disfunción eréctil.

Las reacciones adversas previamente notificadas para uno de los componentes individuales (amlodipina - valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales para amlodipina+valsartán, incluso sin haberse observado en los estudios clínicos o durante el período postcomercialización.

- **Amlodipina:**

Frecuentes: somnolencia, mareo, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos.

Poco frecuentes: insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteraciones visuales (incluyendo diplopia), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastornos de la micción, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, pérdida de peso.

Raras: confusión.

Muy raras: leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidad (reacción alérgica), hiperglucemia, 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.

Frecuencia desconocida: necrólisis epidérmica tóxica.

* en su mayoría coincidiendo con colestasis

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

- **Valsartán:**

Frecuencia desconocida: 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 falla renal, elevación de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero.

Reacciones adversas de postcomercialización:

En estudios de postcomercialización se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

Reacciones de hipersensibilidad: raros casos de angioedema.

Digestivas: enzimas hepáticas elevadas y muy raramente, hepatitis.

Renales: insuficiencia renal.

Dermatológicas: alopecia.

Otras: hiperkalemia.

Hallazgos en los análisis de laboratorio:

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

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

Test de la función hepática: se han reportado elevaciones ocasionales de los valores de la función hepática.

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

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

SOBREDOSIFICACION:

No hay experiencia de sobredosis con amlodipina+valsartán. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipina puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha observado hipotensión sistémica marcada, y probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con un resultado fatal.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipina que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

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

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Disarval 5/160:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.



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

Disarval 10/160:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.



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

Disarval 5/320:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.



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

Disarval 10/320:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.



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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura ambiente 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.



Última revisión: Enero 2024



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires