

INFORMACIÓN PARA
PRESCRIBIR AMPLIA

JADAVAN[®]

La combinación de
Amlodipino / Valsartán



VEEVA: JDVN-MX-00001

N. DE AVISO: 2414102002C00193

Reg. No. 403M2023 SSA IV

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD.

Reporte cualquier sospecha de reacción adversa con el uso de este medicamento al correo safety.mexico@tevamexico.com y/o al teléfono **800 000 TEVA (8382)**

teva Portafolio Cardiometabólico

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: JADAVAN®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Amlodipino/Valsartán

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma farmacéutica: Tableta

Fórmula: Cada tableta contiene

Besilato de Amlodipino equivalente a ..	5 mg
de Amlodipino	
Valsartán	160 mg
Excipiente cbp	1 tableta

Cada tableta contiene:

Besilato de Amlodipino equivalente a ..	10 mg
de Amlodipino	
Valsartán	160 mg
Excipiente cbp	1 tableta

IV. INDICACIÓN TERAPÉUTICA:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Linealidad: El valsartán y amlodipino presentan farmacocinética lineal.

Amlodipino:

Absorción: Tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, la concentración plasmática máxima se alcanza en un plazo de 6 a 12 horas. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta varía entre 64 y 80%. La ingesta simultánea de alimentos no afecta la biodisponibilidad de amlodipino.

Distribución: El volumen de distribución es de 21 L/kg, aproximadamente. Los estudios *in vitro* con amlodipino revelan que aproximadamente 97.5% del fármaco circulante está unido a proteínas plasmáticas en los pacientes hipertensos.

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

Excreción: La eliminación plasmática de amlodipino es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de 30 y 50 horas aproximadamente. Tras la administración continua durante 7 u 8 días, se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias. En la orina se excreta, aproximadamente, 10% como amlodipino inalterado y 60% de sus metabolitos.

Valsartán:

Absorción: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas pico de valsartán se alcanzan en 2-4 horas. La biodisponibilidad absoluta promedio es 23%. Los alimentos reducen la exposición a valsartán (valorada a través del ABC) en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima (C_{máx.}) en 50% aproximadamente, aunque 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos con y sin ayuno. Sin embargo, esta reducción del ABC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa en el efecto terapéutico, por lo tanto, el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: El volumen de distribución en estado estacionario de valsartán después de la administración intravenosa es de 17 L, aproximadamente, lo cual indica que valsartán no se distribuye ampliamente en los tejidos. El valsartán se une altamente a las proteínas plasmáticas (94-97%), principalmente a la albúmina.

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

Eliminación: El valsartán presenta cinética de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ de 9 h aproximadamente). El valsartán se elimina en heces (cerca del 83% de la dosis) y orina (13% de la dosis, aproximadamente) principalmente en forma de fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa, la depuración plasmática del valsartán es de 2 L/h y su depuración renal es 0.62 L/h (30% de la depuración total, aproximadamente). La vida media de valsartán es de 6 horas.

Valsartán-amlodipino: Tras la administración oral de Amlodipino/Valsartán se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán y amlodipino en un



plazo de 3 y de 6-8 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de valsartán-amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de ambos fármacos por separado en comprimidos individuales.

Poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos: El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes geriátricos y en los pacientes jóvenes. La depuración de amlodipino tiende a disminuir con el consiguiente aumento del ABC y de la vida media de eliminación en pacientes de edad avanzada.

La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en los ancianos que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello registre importancia clínica. Debido a que ambos componentes de la asociación son igualmente bien tolerados en los pacientes adultos mayores y jóvenes, se recomiendan los regímenes posológicos normales.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal no modifica de forma significativa la farmacocinética de amlodipino. No existe ninguna correlación aparente entre la función renal (determinada por la depuración de creatinina) y la exposición a valsartán (valorada a través del ABC) en pacientes con grados variables de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (ver Precauciones generales).

Insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática disminuye la depuración de amlodipino lo que determina un aumento del ABC del 40-60%, aproximadamente. En promedio, en los pacientes con una hepatopatía de grado leve a moderada la exposición al valsartán (valorada a través de las cifras de ABC) es dos veces superior a la registrada en voluntarios sanos (de igual edad, género y peso corporal). Se debe ejercer cautela a la hora de administrar Amlodipino/Valsartán a pacientes con insuficiencia hepática (ver Precauciones generales).

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán) con un derivado dihidropiridínico (amlodipino), Código ATC: CO9DB01.

Farmacodinamia: Amlodipino/Valsartán asocia dos compuestos antihipertensivos que actúan de forma complementaria para controlar la presión arterial en los pacientes con hipertensión esencial: El amlodipino, que pertenece a la clase de los calcioantagonistas, y el valsartán, es un miembro de la clase de los antagonistas de la angiotensina II. La asociación de estos fármacos ejerce un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la presión arterial en mayor grado que cada uno de esos componentes por separado.

Amlodipino: El componente amlodipino de Amlodipino/Valsartán inhibe la entrada de calcio tras membrana en el músculo cardíaco y vascular. La actividad antihipertensiva del amlodipino se asocia a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, lo cual reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Los datos experimentales revelan que amlodipino se une a sitios de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo liso vascular y músculo cardíaco dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia el interior de las células musculares a través de canales iónicos específicos.

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

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

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

Al igual que con otros calcioantagonistas, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la implantación de un marcapasos) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipino han demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco, sin afectación significativa de la dP/dt o del volumen o presión telediastólica ventricular izquierda.

En los estudios de hemodinamia, amlodipino no se asoció con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en las dosis terapéuticas usuales a animales y humanos, aun cuando se administró concomitantemente con betabloqueadores a seres humanos.

El amlodipino no perturba la función del nodo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales o seres humanos. En estudios clínicos en donde se administró amlodipino en combinación con betabloqueadores a pacientes que padecían hipertensión o angina de pecho, no se observaron efectos adversos en los parámetros electrocardiográficos.

El amlodipino ha mostrado efectos clínicos favorables en pacientes con angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica y coronariopatía documentada angiográficamente.

Valsartán: El valsartán es un antagonista oralmente activo, potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa selectivamente sobre el subtipo de receptor AT1, responsable de los efectos consabidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT1 con valsartán pueden estimular el receptor AT2 no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT1. El valsartán no presenta actividad agonista parcial en el receptor AT1 y tiene afinidad mucho mayor por el receptor AT1 que por el AT2 (20 000 veces mayor, aproximadamente).

El valsartán no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de la no potenciación de la bradicinina o de la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los estudios clínicos en los que valsartán se comparó con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0.05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el inhibidor de la ECA (2.6% frente a 7.9%, respectivamente). En un estudio clínico en pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con inhibidores de la ECA, sólo padecieron tos el 19.5% de los individuos tratados con valsartán y el 19.0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68.5% de los tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0.05$). El valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

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

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

Se ha demostrado que valsartán reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (clases II y IV de la NYHA). Los beneficios eran mayores en los pacientes que no recibían ni un inhibidor de la ECA ni un betabloqueador. Se ha visto así mismo que valsartán reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables con disfunción de ventrículo izquierdo a consecuencia de un infarto al miocardio.

VI. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Amlodipino: Hipotensión, choque, angina de pecho inestable, insuficiencia cardiaca post infarto agudo al miocardio.
- Valsartán: Uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), (incluyendo valsartán), o con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis
- Shock (incluyendo shock cardiogénico)
- Problemas cardiacos como: Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (miocardiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de alto grado) Insuficiencia cardíaca, paciente hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio
- Embarazo y lactancia, menores de 18 años.



VII. PRECAUCIONES GENERALES

Hiponatremia o hipovolemia: Se ha observado hipotensión excesiva en el 0.4% de los pacientes con hipertensión no complicada que habían recibido tratamiento con Amlodipino/Valsartán en estudios controlados con placebo. En pacientes con el sistema renina-angiotensina activado (como los pacientes hipovolémicos o hiponatrémicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores de los receptores de angiotensina puede sobrevenir hipotensión sintomática. Se recomienda la corrección de dicho trastorno antes de administrar Amlodipino/Valsartán o una supervisión médica estricta al inicio del tratamiento.

En caso de hipotensión con Amlodipino/Valsartán, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede continuar una vez estabilizada la presión arterial.

Hiperpotasemia: El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige precaución y la vigilancia frecuente de niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal: Amlodipino/Valsartán deberá ser utilizado con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o de estenosis en riñón solitario debido a que pueden incrementarse la urea sanguínea y la creatinina sérica en estos pacientes.

Insuficiencia renal: No hay datos sobre casos de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 10 mL/min.), por lo que se recomienda precaución. No es preciso ajustar la dosis de Amlodipino/Valsartán en pacientes con insuficiencia renal de leve o moderada.

El uso de los ARA (incluyendo valsartán) o de IECAs con aliskireno debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).

Se aconseja controlar los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Trasplante de riñón: Hasta el día hoy no se tiene experiencia de la seguridad de Amlodipino/Valsartán en pacientes que han sido trasplantes de riñón recientemente.

Hiperaldosteronismo primario: Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán, ya que su sistema renina-angiotensina está afectado por la enfermedad primaria.

Insuficiencia hepática: El valsartán se elimina principalmente inalterado por vía biliar; en cambio, y el amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado. En consecuencia, se debe tener sumo cuidado a la hora de administrar Amlodipino/Valsartán a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (ver Farmacocinética y farmacodinamia). En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán.

Angioedema: Se ha reportado angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua en pacientes tratados con valsartán; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ACE. Amlodipino/Valsartán debe ser interrumpido inmediatamente en los pacientes que desarrollen angioedema, y no deberá administrarse de nuevo.

Pacientes con insuficiencia cardíaca/condiciones posteriores al infarto al miocardio: En general, los antagonistas del calcio, entre ellos el amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New Heart Association (NYHA)).

En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con los antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio siempre debe incluir la evaluación de la función renal.

Pacientes con infarto al miocardio agudo: Puede desarrollarse un empeoramiento de la angina de pecho y del infarto al miocardio agudo después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipino, en particular en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva.

Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica y mitral, miocardiopatía obstructiva: Al igual que con cualquier otro vasodilatador, se indica especial precaución cuando se utiliza amlodipino en pacientes que padecen cardiomiopatía hipertrófica obstructiva o estenosis de la válvula aórtica o mitral.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA): Se debe tener precaución cuando se administra de forma conjunta ARA II, incluyendo valsartán con otros agentes que bloquean el SRA, como los IECA o aliskireno (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).

Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas: Los pacientes deben ser instruidos acerca de evitar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir y usar máquinas. Ya que el medicamento produce mareos, cansancio dolor de cabeza, fatiga o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres en edad fértil: Al igual que cualquier otro fármaco que actúa directamente en la SRAA, Amlodipino/Valsartán no debe utilizarse en mujeres que planeen quedar embarazadas. Los médicos que prescriban medicamentos que actúen sobre la SRAA deben aconsejar a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial de estos fármacos durante el embarazo.

Embarazo: Al igual que cualquier otro fármaco que actúa directamente en la SRAA, Amlodipino/Valsartán no debe utilizarse durante el embarazo (ver sección Contraindicaciones). Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no puede excluirse el riesgo para el feto. Se ha informado de que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (una clase específica de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina-aldosterona, SRAA) durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) y muerte del feto. Asimismo, en datos retrospectivos, el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo

se ha asociado a un riesgo potencial de anomalías congénitas. Se han comunicado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo y disfunción renal del neonato en mujeres que habían tomado accidentalmente valsartán.

Si la exposición a los ARAII se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda el control ecográfico de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan tomado ARAII deben ser observados atentamente para evitar la hipotensión.

No hay datos clínicos adecuados del uso de amlodipino en mujeres embarazadas. En estudios en animales con amlodipino se ha observado toxicidad reproductiva con dosis 8 veces superiores a 10 mg, la dosis máxima recomendada en humanos (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

Si se detecta el embarazo durante el tratamiento, se debe suspender Amlodipino/Valsartán lo antes posible (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Lactancia:

Amlodipino
El amlodipino se excreta en la leche humana. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha estimado con un rango intercuartil del 3 al 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto del amlodipino en los lactantes.

Valsartán
Debido a que no se dispone de información sobre el uso de este medicamento durante la lactancia, no se recomienda este medicamento y son preferibles los tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente mientras se amamanta a un recién nacido o a un niño prematuro.

Fertilidad: No hay información sobre los efectos del amlodipino/valsartán sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios con amlodipino han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con



antagonistas del calcio. Los datos clínicos son insuficientes en cuanto al efecto potencial de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio con ratas se encontraron efectos indeseables sobre la fertilidad masculina

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se ha estudiado la seguridad de Amlodipino/Valsartán en cinco estudios clínicos controlados en los que participaron 5,175 pacientes, 2,613 de los cuales recibieron valsartán en asociación con amlodipino. Se comprobó que los siguientes efectos indeseables eran los más frecuentes o los más importantes o graves: nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope,

hipotensión ortostática, edema, edema de fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, rubor, astenia y sofoco.

Las reacciones adversas o las experiencias adversas (tabla 1 y 2) se clasifican por orden de frecuencia, las más frecuentes primero, siguiendo la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100, < 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1. Reacciones adversas con Amlodipino/Valsartán

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Rinofaringitis, gripe
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutricionales	
Frecuentes	Incremento del potasio sérico
Frecuencia desconocida	Disminución del apetito, Incremento del calcio sérico, Incremento de lípidos en sangre, Incremento del ácido úrico sérico, Incremento del sodio sérico
Trastornos oculares	
Raras	Trastornos visuales
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Ansiedad o angustia
Infrecuentes	Deterioro visual
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza
Poco frecuentes	Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia, coordinación anormal, desmayos
Trastornos del oído y el laberinto	
Poco frecuente	Vértigo
Raras	Acúfenos
Trastornos cardiacos	
Poco frecuente	Taquicardia, palpitaciones
Raras	Síncope

Trastornos vasculares	
Frecuentes	Rubor, sofoco
Poco frecuente	Hipotensión ortostática
Raras	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Poco frecuente	Tos, dolor laringofaríngeo
Trastornos digestivos	
Poco frecuente	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, xerostomía (Sequedad de boca)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco frecuente	Erupción cutánea, eritema
Raras	Hiperhidrosis, exantema, prurito
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Poco frecuente	Inflamación articular, dolor de espalda, artralgia
Raras	Espasmos musculares, sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios	
Raras	Polaquiuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
Raras	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuentes	Edema, edema depresible, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, sofoco, edema de fovea

Información adicional sobre la asociación de principios activos:

En los estudios clínicos concluidos controlados con placebo o fármaco de referencia en diseño de doble ciego, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la

asociación (5.8%) que en los que recibieron monoterapia con amlodipino (9%).

En ensayos clínicos controlados a doble ciego, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

% de pacientes que experimentaron edema periférico		Valsartán (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipino (mg)	0	3.0	5.5	2.4	1.6	0.9
	2.5	8.0	2.3	5.4	2.4	3.9
	5	3.1	4.8	2.3	2.1	2.4
	10	10.3	NA	NA	9.0	9.5



La incidencia media de edema periférico ponderada uniformemente en todas las dosis fue del 5.1% con este medicamento.

Información adicional sobre los principios activos individuales: La administración de Amlodipino/Valsartán puede tener las mismas reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los principios activos por separado, aunque no se hayan observado en los estudios clínicos con Amlodipino/Valsartán.

Amlodipino: Otras reacciones adversas registradas con amlodipino en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el medicamento en estudio, se describen en la tabla 2:

Dado que los estudios clínicos con amlodipino se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, la tasa de reacciones adversas observada en los estudios clínicos para un fármaco no puede compararse directamente con otro fármaco en los estudios clínicos, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Tabla 2. Reacciones adversas con amlodipino en monoterapia

Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos sanguíneos y linfáticos	
Muy raras	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del metabolismo y nutricionales	
Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos del sistema inmune	
Muy raras	Reacciones alérgicas
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio, cambios de humor, depresión
Raras	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Temblores, hipoestesia, disgeusia
Muy raras	Neuropatía periférica, hipertonia
Frecuencia desconocida	Síndrome extrapiramidal, Trastorno extrapiramidal
Trastornos cardiacos	
Muy raras	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia, infarto al miocardio
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Enrojecimiento
Muy raras	Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Poco frecuentes	Disnea, rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Vómito, dispepsia, cambio de hábito intestinal
Muy raras	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, fotosensibilidad
Muy raras	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Steven Jhonson, edema de Quincke, dermatitis exfoliativa
Frecuencia desconocida	Necrólisis epidérmica tóxica (RTE)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuentes	Hinchazón del tobillo
Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Trastornos de la micción, nocturia
Trastornos reproductivos y de los senos	
Poco frecuentes	Ginecomastia, impotencia
Trastornos generales y del sitio de administración	
Poco frecuentes	Dolor, malestar, dolor en el pecho
Pruebas complementarias	
Poco frecuentes	Disminución de peso, aumento de peso
Muy raras	Incremento de las enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis)

Valsartán: Las reacciones adversas con valsartán reportadas de los estudios clínicos, la experiencia post-comercialización y los resultados de laboratorio se presentan en la tabla 3 de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas.

No es posible aplicar ninguna frecuencia para todas las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) notificadas solamente de la experiencia post-comercialización y de los datos de laboratorio, y por lo tanto se muestran como de "Frecuencia desconocida".



Tabla 3. Reacciones adversas con valsartán en monoterapia

Trastornos del sistema circulatorio y linfático	
Frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematócrito, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y nutricionales	
Frecuencia desconocida	Incremento del potasio sérico
Trastornos vasculares	
Muy raras	Vasculitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia desconocida	Elevación de los parámetros hepáticos, incluyendo incremento de la bilirrubina sérica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Frecuencia desconocida	Angioedema, epidermólisis bullosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Falla e insuficiencia renal, elevación de la creatinina sérica

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

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Combinación de amlodipino y valsartán:

Otros medicamentos antihipertensivos La administración de medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos indeseables hipotensores (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo de este medicamento.

Amlodipino:

Simvastatina: La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día en pacientes que reciben amlodipino.

Inhibidores de la CYP3A4: La coadministración de una dosis de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino en adultos mayores hipertensos resultó en un aumento de 1.6 veces en la exposición sistémica de amlodipino. Los inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que el diltiazem. Por lo tanto, se debe ejercer precaución cuando se administra amlodipino con inhibidores del CYP3A4.

Inductores de la CYP3A4: No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores de la CYP3A4 sobre el amlodipino. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar el efecto clínico adecuado cuando el amlodipino se administra conjuntamente con inductores de la CYP3A4.

En monoterapia, el amlodipino se ha administrado sin problemas de seguridad con diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

La administración concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede aumentar significativamente la exposición a amlodipino. La respuesta clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los ancianos. Por lo tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de la dosis.

La claritromicina es un inhibidor del CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda la observación estrecha de los pacientes cuando amlodipino se administra conjuntamente con claritromicina.

Tacrolimus: Existe el riesgo de aumento de los niveles de tacrolimus en la sangre cuando se administra conjuntamente con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.

Tras la coadministración de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar; por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Jugo de toronja: No se recomienda la administración de amlodipino con jugo de toronja ya que la biodisponibilidad

puede aumentar en algunos pacientes, lo que resulta en un aumento de los efectos que reducen la presión arterial.

Dantroleno (infusión): En animales, se observa fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de bloqueadores de los canales de calcio como la amlodipina en pacientes susceptibles a la hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Valsartán:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (RAS) con ARA II, IECA o aliskireno: El uso concomitante de ARA II, incluyendo valsartán, con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben Amlodipino/Valsartán y otros agentes que afectan el SRA (ver Precauciones generales).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, o IECA con aliskireno debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) (ver Precauciones generales).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, o IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo 2 (ver Contraindicaciones).

Potasio: El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otras sustancias que pueden incrementar los niveles de potasio (heparina, etc.) exige precaución y la vigilancia estricta de los niveles de potasio.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2): Cuando se administran simultáneamente antagonistas de la angiotensina II con AINEs, el efecto antihipertensivo puede verse disminuido. Además, en pacientes geriátricos, pacientes con volumen corporal disminuido (incluidos los pacientes en terapia con diuréticos) o con función renal



comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede conducir a un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda iniciar el monitoreo de la función renal cuando se inicie o se modifique el tratamiento con valsartán de los pacientes que reciben simultáneamente AINEs.

Litio: Se han reportado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II. Por lo tanto, se recomienda vigilar cuidadosamente los niveles séricos de litio durante el uso concomitante. Si se utiliza un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede incrementarse aún más presumiblemente con el uso de Amlodipino/Valsartán.

Transportadores: Los resultados de un estudio in vitro con tejidos hepáticos humanos indican que el valsartán es un sustrato del transportador de absorción hepática OATP1B1 y del transportador de flujo de salida hepático MRP2. La administración conjunta de inhibidores de los transportadores de absorción (rifampicina, ciclosporina) o de los transportadores de salida (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.

En la monoterapia con valsartán, no se han encontrado interacciones farmacológicas de interés clínico con ninguno de estos fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Otros: En monoterapia con valsartán, no se han encontrado interacciones de importancia clínica con los siguientes medicamentos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Muy pocos pacientes hipertensos tratados con valsartán/amlodipino presentaban variaciones considerables en los resultados de los análisis de laboratorio con respecto a los datos basales. La incidencia de elevaciones notorias de nitrógeno ureico en sangre era ligeramente mayor en los grupos de monoterapia con valsartán (5.5%) y de amlodipino-valsartán (5.5%) que en el placebo (4.5%).

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Amlodipino/valsartán: En varios estudios preclínicos de seguridad que fueron realizados en animales con la combinación amlodipino/valsartán; no hubo hallazgos que pudieran excluir el uso de las dosis terapéuticas de esta combinación en humanos. Se han llevado a cabo estudios de 13 semanas de duración en los que se administró la asociación a ratas y a tities, así como estudios en ratas en los que se investigó la toxicidad para el desarrollo embriofetal.

En un estudio de toxicidad de dosis orales llevado a cabo en ratas durante 13 semanas, se observó inflamación del estómago glandular relacionada con la asociación de amlodipino y valsartán en machos que recibieron dosis $\geq 3/48$ mg/kg/día y en hembras con dosis $\geq 7.5/120$ mg/kg/día. No han sido observados estos efectos en ninguna de las dosis utilizadas en el estudio de 13 semanas en monos tities, aunque se registró inflamación del intestino grueso sólo en el grupo de monos tities que recibieron la dosis alta (ningún efecto con dosis $\leq 5/80$ mg/kg/día). Los efectos adversos gastrointestinales observados en los estudios clínicos con Amlodipino/Valsartán no fueron más frecuentes con la asociación que con las monoterapias respectivas.

En un estudio de desarrollo embrio-fetal por vía oral en ratas con niveles de dosis de 5:80 mg/kg/día, amlodipino/valsartán, 10:160 mg/kg/día de amlodipino/valsartán, y 20:320 mg/kg/día de amlodipino/valsartán, se observaron efectos relacionados con el tratamiento que afectaban a la madre y del feto (retraso en el desarrollo y alteraciones observadas en la presencia de toxicidad materna significativa) con la combinación de dosis altas. El nivel no observado de efectos adversos (NOAEL, de sus siglas en inglés) para los efectos embrio-fetales fue de 10:160 mg/kg/día de la combinación amlodipino/valsartán. Estas dosis son, respectivamente, 4.3 y 2.7 veces la exposición sistémica en humanos que recibieron la MRHD (10/320 mg/60 kg).

No se ha probado la combinación amlodipino/valsartán para mutagenicidad, clastogenicidad, desempeño reproductivo o carcinogenicidad ya que no había evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

Amlodipino: El perfil de seguridad del amlodipino ha sido bien establecido, tanto clínico como preclínico. No se observaron hallazgos relevantes en los estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad.

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos por 64 días y las hembras por 14 días antes del apareamiento) con dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a una escala de mg/m², con base en el peso del paciente de 50 kg).

No fue encontrada evidencia de teratogenicidad o toxicidad embrio/fetal en ratas y conejas preñadas que fueron tratadas oralmente con maleato de amlodipino en dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día durante sus respectivos periodos de mayor organogénesis. Sin embargo, el tamaño de la camada se redujo significativamente (en un 50%) y el número de muertes intrauterinas fue significativamente mayor (aproximadamente 5 veces). El amlodipino ha demostrado que puede prolongar el periodo de gestación y la duración del parto en las ratas a esta dosis.

El amlodipino ha sido probado de forma individual para mutagenicidad clastogenicidad, desempeño reproductivo y carcinogenicidad, con resultados negativos.

Valsartán: El valsartán ha sido evaluado individualmente para mutagenicidad, diastogenicidad, desempeño reproductivo y carcinogenicidad, con resultados negativos.

En una variedad de estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales, no hubo hallazgos que permitan excluir el uso de dosis terapéuticas de valsartán en humanos. En estudios preclínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal) causaron una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y hubo evidencia de cambios en la hemodinámica renal (aumento ligero de la urea plasmática e hiperplasia tubular renal y basofilia en machos) en ratas. Estas dosis en ratas (200 y 600 mg/kg/día) son de aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día para un paciente de 60 kg). En monos tí, a dosis similares, los cambios fueron semejantes, aunque más graves,

sobre todo en el riñón donde los cambios avanzaron hacia nefropatía con aumento de la urea y la creatinina. También se observó en ambas especies hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares. Todos los cambios se consideran causados por el efecto farmacológico del valsartán, que produce hipotensión prolongada, especialmente en los monos tí. En el caso de las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares no parece tener ninguna relevancia. En los estudios de desarrollo embriofetal en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad en asociación con la toxicidad materna en ratas a dosis de valsartán ≥ 200 mg/kg/día y en conejos a dosis ≥ 10 mg/kg/día. En un estudio de desarrollo de toxicidad peri y postnatal (segmento III), las crías de ratas que recibieron 600 mg/kg durante el último trimestre y durante la lactancia mostraron una tasa de supervivencia ligeramente reducida y un ligero retraso en el desarrollo.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

Población general: En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con monoterapia debe ser cambiado a la terapia de combinación con Amlodipino/Valsartán. La dosis recomendada es un comprimido diario. Si fuera clínicamente adecuado, se puede pasar directamente de la monoterapia a la asociación con dosis fijas. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la combinación con dosis fija.

Por conveniencia, se pueden sustituir los comprimidos separados de valsartán y amlodipino por los de Amlodipino/Valsartán que proporcionen idénticas dosis de tales componentes. Amlodipino/Valsartán se puede utilizar como terapia inicial en pacientes que probablemente necesitan varios fármacos para lograr las metas de presión arterial. La elección de Amlodipino/Valsartán como terapia inicial para la hipertensión debe basarse en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Amlodipino/Valsartán no está recomendado como terapia inicial en pacientes con hipovolemia intravascular (ver sección de Precauciones generales).

La dosis máxima es de 10/320 mg.



La monoterapia con amlodipino o valsartán puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar los comprimidos de Amlodipino/Valsartán con un poco de agua.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que padecen insuficiencia renal de leve a moderada. Se aconseja controlar los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática: Debido al amlodipino y al valsartán, se debe ejercer precaución a la hora de administrar Amlodipino/Valsartán a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (véase Precauciones generales y Farmacocinética y farmacodinamia).

La dosis máxima recomendada de valsartán en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada sin colestasis es de 80 mg. No se han establecido recomendaciones de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando se cambie a los pacientes hipertensos elegibles con insuficiencia hepática a amlodipino o a este medicamento, deberá administrarse la dosis más baja disponible de amlodipino en monoterapia o del componente de amlodipino, respectivamente.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años): Debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de Amlodipino/Valsartán en los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años de edad): Debido a que los componentes de la asociación son igualmente bien tolerados cuando se administran en dosis similares a pacientes geriátricos (mayores de 65 años de edad) o jóvenes, no se requiere ningún ajuste en la posología (ver Farmacocinética y farmacodinamia).

Vía de administración: Oral.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Aún no hay experiencia de sobredosis con Amlodipino/Valsartán. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con

mareo. La sobredosis de amlodipino puede cursar con una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente con taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada, y potencialmente prolongada, incluso causante de choque (shock) y muerte del paciente.

La sobredosis de amlodipino puede causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada y potencialmente prolongada, incluso con choque (shock) y muerte del paciente. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere apoyo cardiovascular activo incluyendo monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y vigilar el volumen circulatorio y a la producción de orina.

Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no exista ninguna contraindicación para su uso.

Si la ingestión es reciente, puede considerarse la inducción del vómito o lavado gástrico.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha demostrado que disminuye significativamente la absorción del fármaco.

El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Es poco probable que se pueda eliminar el valsartán o el amlodipino por hemodiálisis.

XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 28 tabletas en envase de burbuja.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C. Consérvese la caja bien cerrada.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.

Prohibida la venta fraccionada del producto.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y safety.mexico@tevamexico.com

XVII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Representaciones e Investigaciones Médicas, S.A. de C.V.

Carretera a Nogales No. 850, La Venta del Astillero, C.P. 45220, Zapopan, Jalisco, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 403M2023 SSA IV.