Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7105

BUENOS AIRES, 06 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001038-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita autorización para distribuir y comercializar la nueva concentración de VALSARTÁN 320,000 mg, AMLODIPINA 10,000 mg, HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: NOSTER D, certificado Nº 56.910.

Que la presente solicitud se encuentra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros 9763/64, Decreto Nº 150/92.

Que a fojas 3428 y 3498 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones de los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7 105

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. a distribuir y comercializar una nueva concentración de VALSARTÁN 320,000 mg, AMLODIPINA 10,000 mg, HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada NOSTER D, certificado Nº 56.910; según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 2º.- Establécese que el anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá ser agregado al certificado Nº 56.910 en los términos de la Disposición ANMAT 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos rótulos de fojas 123 a 128; prospectos de fojas 129 a 206 e información para el paciente de fojas 207 a 230, a desglosar las fojas 123 a 124 (rótulos), 129 a 154 (prospectos) y de fojas 207 a 214 (información para el paciente).

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7105

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-001038-14-9

DISPOSICION Nº: 7105

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7105, a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.910 la nueva concentración solicitada por la firma MONTE VERDE S.A. para la especialidad medicinal denominada NOSTER D, otorgada según Disposición Nº 6222/12 solicitado por expediente N° 1-0047-0000-009028-12-1.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: NOSTER D.

Nombre/s genérico/s: VALSARTÁN – AMLODIPINA – HIDROCLOROTIAZIDA.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: C09DX01.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial como tratamiento de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida (HCT), tomada en formulaciones de cada

uno de los tres componentes por separado o en una formulación de dos componentes más la de un componente solo.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: VALSARTÁN 320,000 mg, AMLODIPINA (como BESILATO) 10,000 mg, HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg.

Excipientes: CROSPOVIDONA 82,000 mg, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 8,600 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 344,940 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 25,600 mg, ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI 77492) 2,400 mg, OPADRY BLANCO (POLIETILENGLICOL 0,800 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 5,975 mg, POLISORBATO 80 0,100 mg, DIÓXIDO DE TITANIO 3,125 mg) 10,000 mg.

Envases/s: BLISTER AL/PVC – PVDC CRISTAL CON FILTRO UV.

Origen del producto: Sintético.

Presentación: Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 (veinticuatro) Meses.

Forma de Conservación: Conservar a temperatura ambiente (entre 15° C y 30° C). Proteger de la humedad.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Lugar de elaboración: DR. LAZAR Y CIA S.A.Q e I. sito en Avenida Vélez Sarsfield 5853 – Carapachay – Provincia de Buenos Aires.

Proyecto de rótulos de fojas 123 a 128; prospectos de fojas 129 a 206 e información para el paciente de fojas 207 a 230, a desglosar las fojas 123 a 124 (rótulos), 129 a 154 (prospectos) y de fojas 207 a 214 (información para el paciente) los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 56.910.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a MONTE VERDE S.A., titular del Certificado de Autorización Nº 56.910, en la Ciudad de Buenos Aires, a los 06 OCT 2014 días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-001038-14-9

DISPOSICION Nº 7105

mb

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO

7105

A.N.M.A.T. POLIO 123 MESA DE ENTRADAS

NOSTER D
VALSARTÁN 320 mg / AMLODIPINA 10 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina — Venta Bajo Receta

CONTENIDO: 14 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de NOSTER D 320 mg / 10 mg / 25 mg, contiene:

Valsartán	**320,000 mg**
Amlodipina	**10,000 mg**
(como amlodipina besilato	13,860 mg)
Hidroclorotiazida	**25,000 mg**
Crospovidona	82,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	8,600 mg
Celulosa microcristalina	344,940 mg
Estearato de magnesio	25,600 mg
Opadry blanco (polietilenglicol 0,800 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,975 mg, polisorbato 80 0,100 mg, dióxido de titanio (CI 77891) 3,125 mg)	10,000 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	2,400 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Proteger de la humedad.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 56.910

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 124 MESA DE ENTRADAS

ELABORADO EN: Av. Vélez Sarsfield 5855 – Carapachay, Pcia de Buenos Aires (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.)

NOTA:
Igual texto se utilizará para las presentaciones de: 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de NOSTER D 320 mg / 10 mg / 25 mg.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7 105

A.N.M.A.T. POLIO 129 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

NOSTER D

VALSARTÁN 160 mg / AMLODIPINA 5 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
VALSARTÁN 160 mg / AMLODIPINA 5 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
VALSARTÁN 160 mg / AMLODIPINA 10 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
VALSARTÁN 160 mg / AMLODIPINA 10 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
VALSARTÁN 320 mg / AMLODIPINA 10 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina — Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de NOSTER D 160 mg / 5 mg / 12,5 mg, contiene:

Valsartán	**160,000 mg**
Amlodipina	**5,000 mg**
(como amlodipina besilato	6,930 mg)
Hidroclorotiazida	**12,500 mg**
Crospovidona	41,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,300 mg
Celulosa microcristalina	172,470 mg
Estearato de magnesio	12,800 mg
Opadry blanco (polietilenglicol 0,4 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,99 mg, polisorbato 80 0,05 mg, dióxido de titanio (CI 77891) 1,56 mg)	5,00 mg

Cada comprimido recubierto de NOSTER D 160 mg / 5 mg / 25 mg, contiene:

Valsartán	**160,000 mg**
Amlodipina	**5,000 mg**
(como amlodipina besilato	6,930 mg)
Hidroclorotiazida	**25,000 mg**
Crospovidona	41,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,300 mg
Celulosa microcristalina	159,970 mg
Estearato de magnesio	12,800 mg
Opadry blanco (polietilenglicol 0,4 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,99 mg, polisorbato 80 0,05 mg, dióxido de titanio (CI 77891) 1,56 mg)	5,000 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,200 mg

Cada comprimido recubierto de NOSTER D 160 mg / 10 mg / 12,5 mg, contiene:

Valsartán	**160,000 mg**
Amlodipina	**10,000 mg**
(como amlodipina besilato	13,860 mg)
Hidroclorotiazida	**12,500 mg**
Crospovidona	41,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,300 mg
Celulosa microcristalina	165,540 mg
Estearato de magnesio	12,800 mg

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 130 MESA DE ENTRADAS

Opadry blanco (polietilenglicol 0,4 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,99 mg, polisorbato 80 0,05 mg, dióxido de titanio (CI 77891) 1,56 mg)	5,000 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,020 mg

Cada comprimido recubierto de NOSTER D 160 mg / 10 mg / 25 mg, contiene:

Valsartán	**160,000 mg**
Amlodipina	**10,000 mg**
(como amlodipina besilato	13,860 mg)
Hidroclorotiazida	**25,000 mg**
Crospovidona	41,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,300 mg
Celulosa microcristalina	153,040 mg
Estearato de magnesio	12,800 mg
Opadry blanco (polietilenglicol 0,4 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,99 mg, polisorbato 80 0,05 mg, dióxido de titanio (CI 77891) 1,56 mg)	5,000 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	1,200 mg

Cada comprimido recubierto de NOSTER D 320 mg / 10 mg / 25 mg, contiene:

Valsartán	**320,000 mg**
Amlodipina	**10,000 mg**
(como amlodipina besilato	13,860 mg)
Hidroclorotiazida	**25,000 mg**
Crospovidona	82,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	8,600 mg
Celulosa microcristalina	344,940 mg
Estearato de magnesio	25,600 mg
Opadry blanco (polietilenglicol 0,800 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,975 mg, polisorbato 80 0,100 mg, dióxido de titanio (CI 77891) 3,125 mg)	10,000 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	2,400 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II (valsartán), combinaciones con derivados de la dihidropiridina (amlodipina) y diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida).
Código ATC: C09DX01 valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida.

FARMACOLOGÍA:

Noster D combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipina pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.589.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 131 MESA DE ENTRADAS

Amlodipina

El componente amlodipina de Noster D inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipina se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipina produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardiaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

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

Valsartán

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral.

Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na+Cl-, tal vez compitiendo por el lugar del Cl-, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 132 MESA DE ENTRADAS

FARMACOCINÉTICA:

Linealidad
Amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida
Tras la administración oral de Noster D en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida se alcanzan en 6-8 horas, 3 horas, y 2 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida a partir de Noster D es la misma que cuando se administran como dosis individuales.

Amlodipina
Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipina se alcanzan a las 6-8 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponiblidad de amlodipina no se ve afectada por la ingestión de alimentos.
Distribución: El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipina han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.
Biotransformación: Amlodipina se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.
Eliminación: La eliminación de amlodipina del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento de amlodipina original y el 60% de los metabolitos de amlodipina se excreta en la orina.

Valsartán
Absorción: Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%.
Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.
Distribución: El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.
Biotransformación: Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroxi metabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.
Eliminación: Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2}\alpha$ <1 h y $t_{1/2}\beta$ aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 133 MESA DE ENTRADAS

las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado.
Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas

Hidroclorotiazida
Absorción: La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (tmax de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.
Distribución: El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.
Biotransformación: Hidroclorotiazida se elimina como fármaco inalterado.
Eliminación: Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal. La vida media terminal es de 6-15 h.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)
No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)
El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipina es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipina tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación.
El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.
La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica.
Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.
Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales.

Insuficiencia renal
La farmacocinética de amlodipina no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS

Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual.
En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. Noster D está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis

Insuficiencia hepática
Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipina, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, Noster D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial como tratamiento de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida (HCT), tomada en formulaciones de cada uno de los tres componentes por separado o en una formulación de dos componentes más la de un componente sólo.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de Noster D es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana.
Antes de cambiar a Noster D, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente.
Cuando se realice el cambio, la dosis de Noster D ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada de cada uno de los componentes de este producto es de 320 mg de valsartan, 25 mg de hidroclorotiazida y 10 mg de amlodipina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Debido al componente hidroclorotiazida, Noster D está contraindicado en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática
Debido al componente valsartán, Noster D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 135 MESA DE ENTRADAS

moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán, por lo tanto Noster D no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria
Se dispone de una experiencia limitada de uso de Noster D, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de Noster D, 320 mg/10 mg/25 mg

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)
Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de Noster D, 320 mg/10 mg/25 mg ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Población pediátrica
No existe un uso relevante de Noster D para la indicación de hipertensión arterial esencial en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

Forma de administración

Noster D puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfonamidas, a derivados de dihidropiridinas, o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.
- No debe coadministrarse aliskiren con Noster D en pacientes con diabetes

ADVERTENCIAS:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipina en crisis hipertensivas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 136 MESA DE ENTRADAS

En un ensayo clínico controlado en pacientes con hipertensión no complicada de moderada a grave se observó una hipotensión excesiva, incluyendo hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de las tres drogas combinadas (320 mg/10 mg/25 mg) en comparación al 1,8% de los pacientes con valsartán/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), el 0,4% de los pacientes con amlodipina/valsartán (10 mg/320 mg), y el 0,2% de los pacientes con hidroclorotiazida/amlodipina (25 mg/10 mg). Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII). Antes de la administración de Noster D se recomienda corregir esta condición o de lo contario se realizará una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.
Si se presenta una hipotensión excesiva con Noster D, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica salina.
Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos
Amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida
En un ensayo clínico controlado con la combinación de las tres drogas, los efectos de 320 mg de valsartán y de 25 mg de hidroclorotiazida sobre las concentraciones de potasio en suero se compensaron bastante uno a otro en muchos pacientes. En otros pacientes, uno u otro efecto pueden predominar.
Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.
Valsartán
No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.
Hidroclorotiazida
El tratamiento con Noster D solo debe iniciarse tras corregir la hiperpotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, debe interrumpirse la administración de Noster D hasta corregir de forma estable el balance de potasio.
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 137 MESA DE ENTRADAS

tratamiento con Noster D se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.
Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Angioedema
En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La administración de Noster D debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria/post infarto de miocardio
En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares.
En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipina (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipina con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.
Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.
Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de Noster D, 320 mg/10 mg/25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

Estenosis valvular aórtica y mitral
Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante.

Embarazo
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mestandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 138 MESA DE ENTRADAS

Hiperaldosteronismo primario
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de Noster D no está recomendado en esta población.

Lupus eritematoso sistémico
Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas
Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.
Debido al componente hidroclorotiazida, Noster D está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática. La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles
Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad
Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento con Noster D aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado
La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión.
El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

MONTE VERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 139 MESA DE ENTRADAS

PRECAUCIONES:

General
Debe tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)
Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de Noster D 320 mg/10 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la posología de Noster D en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina >30 ml/min). Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Noster D se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico. Noster D está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

Estenosis de la arteria renal
Noster D debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal
Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Noster D en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática
Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipina se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán, por lo que Noster D no resulta adecuado en este grupo de pacientes.

Interacciones:
No se han realizado estudios de interacción de otros medicamentos con Noster D. Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.

Sin embargo, es importante tener en consideración que Noster D puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensores.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 140 MESA DE ENTRADAS

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA):
El bloqueo dual del SRA con los bloqueantes de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA, o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con monoterapia. En los pacientes bajo tratamiento con Noster D y otros agentes que afectan el SRA se debe seguir de cerca la presión arterial, la función renal y los electrolitos.
No se debe coadministrar aliskiren con Noster D en pacientes con diabetes. Se debe evitar el uso de aliskiren con Noster D en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml / min).

No se recomienda el uso concomitante

Componente individual de Noster D	**Interacciones observadas con los siguientes agentes**	**Efecto de la interacción con otros medicamentos**
Valsartán e HCT	Litio	Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas como la hidroclorotiazida se ha registrado toxicidad y aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio. A pesar de la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio.
Valsartán	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio	Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.
Amlodipina	Pomelo o jugo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipina con pomelo o jugo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 141 MESA DE ENTRADAS

Se requiere precaución con el uso concomitante

Componente individual de Noster D	Interacciones observadas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos
Amlodipina	Inhibidores CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
	Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan])	No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipina. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipina. Se debe tener precaución cuando amlodipina se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4
	Simvastatina	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipina.
	Dantroleno (infusión)	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 142 MESA DE ENTRADAS

		conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipina, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Valsartán e HCT	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos	Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la hidroclorotiazida cuando se administran simultánemente. Además el uso concomitante de AINEs y Noster D puede llevar a un empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
Valsartán	Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir)	Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a valsartán.
HCT	Alcohol, barbitúricos o narcóticos	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.
	Amantadina	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.
	Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno) y otros medicamentos que afectan la motilidad gástrica	La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 143 MESA DE ENTRADAS

		Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como el cisapride pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.
	Medicamentos antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)	Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede resultar necesario reajustar la dosis de insulina y de los agentes antidiabéticos orales.
	- Metformina	Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.
	Betabloqueantes y diazóxido	El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
	Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio	El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.
	Resinas de intercambio (colestiramina y colestipol)	La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.
	Ciclosporina	El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 144 MESA DE ENTRADAS

	Agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato)	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
	Glucósidos digitálicos	La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos indeseados, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.
	Contrastes yodados	En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.
	Medicamentos que afectan las concentraciones de potasio (p.ej. diuréticos caliuréticos, corticosteriodes, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico)	Los diuréticos caliuréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico pueden aumentar el efecto hipopotasémico de hidroclorotiazada. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipina/ valsartán/ hidroclorotiazida.
	Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
	Metildopa	Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
	Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocurarina)	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 145 MESA DE ENTRADAS

	Aminas presoras (p. e.j noradrenalina, adrenalina)	La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.
	Otros fármacos antihipertensivos	Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos (p. ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARA II e inhibidores directos de la renina [IDR]).
	Vitamina D y sales de calcio	La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.
	Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes	Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

No interacción

Componente individual de Noster D	**Interacciones observadas con los siguientes agentes**	**Efecto de la interacción con otros medicamentos**
Valsartán	Otros (cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida)	No se han hallado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento en monoterapia de valsartán con las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. Alguna de estas sustancias podría

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 146 MESA DE ENTRADAS

		interaccionar con el componente hidroclorotiazida de Noster D (ver interacciones relacionadas con HCT).
Amlodipina	Otros	En estudios clínicos de interacción, amlodipina no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:
En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipina, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartán y amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida (Noster D), no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de Noster D para uso clínico en humanos.
En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia juxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4 semanas de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.
La combinación amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

Embarazo

Amlodipina
No se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 147 MESA DE ENTRADAS

conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.
Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).
Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Hidroclorotiazida
Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.
La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia y puede ser asociado con otras reacciones adversas que puedan ocurrir en adultos.

Amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida
No hay experiencia sobre el uso de Noster D en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de Noster D durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres.

Lactancia
No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipina durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Por ello, no se recomienda el uso de Noster D durante la lactancia. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Los pacientes tratados con Noster D y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.
Amlodipina puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipina presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

REACCIONES ADVERSAS:

El perfil de seguridad de Noster D presentado a continuación se basa en los estudios clínicos realizados con la combinación de valsartan, amlodipina,

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 148 MESA DE ENTRADAS

hidroclorotiazida y el perfil de seguridad conocido de cada uno de componentes de modo individual.

Las reacciones adversas fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria y sólo de forma infrecuente requirieron la discontinuación del tratamiento. En un ensayo clínico controlado con placebo, las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento fueron mareo e hipotensión (0,7%).
En un ensayo clínico controlado de 8 semanas, no se observaron reacciones adversas nuevas o con la triple terapia de tratamiento en comparación con los efectos conocidos de la monoterapia o los componentes del tratamiento dual.
En un ensayo clínico controlado de 8 semanas, los cambios observados en los parámetros de laboratorio con la combinación fueron menores y concordaron con el mecanismo de acción farmacológico de los agentes en monoterapia. La presencia de valsartán en la triple combinación atenuó el efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida.

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a Noster D (amlodipina/valsartán/HCT) y a amlodipina, valsartán e HCT de forma individual. Muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1.000; muy raras: <1/10.000, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**			
		Noster D	**Amlodipina**	**Valsartán**	**HCT**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, depresión de la médula ósea	--	--	--	Muy raras
	Disminución de la hemoglobina y del hematocrito	--	--	Frecuencia no conocida	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muy raras
	Leucopenia	--	Muy raras	--	Muy raras
	Neutropenia	--	--	Frecuencia no conocida	--
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	--	Muy raras	Frecuencia no conocida	Raras
	Anemia aplásica	--	--	--	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	--	Muy raras	Frecuencia no conocida	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	--	--	--
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	--	--	Raras
	Hiperglucemia	--	Muy raras	--	Raras
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Alcalosis	--	--	--	Muy raras

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 149 MESA DE ENTRADAS

	hipoclorémica				
	Hipopotasemia	Frecuentes	--	--	Muy frecuentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frecuentes
	Hiponatraemia	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Empeoramiento del estado metabólico diabético	--	--	--	Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión	--	Poco frecuentes	--	Raras
	Insomnio/alteraciones del sueño	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Cambios del estado de ánimo	--	Poco frecuentes	--	--
	Confusión		Raras		
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuentes	--	--	--
	Mareo	Frecuentes	Frecuentes	--	Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	--	--	--
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Síndrome extrapiramidal	--	Frecuencia no conocida	--	--
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	--	Raras
	Hipertonía	--	Muy raras	--	--
	Letargia	Poco frecuentes	--	--	--
	Parestesia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Neuropatía periférica, neuropatía	Poco frecuentes	Muy raras	--	--
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes	--	--
	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Temblor	--	Poco frecuentes	--	--
	Hipoestesia	--	Poco frecuentes	--	--
Trastornos oculares	Glaucoma agudo de ángulo cerrado	--	--	--	Frecuencia no conocida
	Alteración visual	--	Poco frecuentes	--	--
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	--	Poco frecuentes	--	--
	Vértigo	Poco frecuentes	--	Poco frecuentes	--
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	--	Frecuentes	--	--
	Taquicardia	Poco frecuentes	--	--	--
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia	--	Muy raras	--	Raras

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 150 MESA DE ENTRADAS

	ventricular, y fibrilación auricular)				
	Infarto de miocardio	--	Muy raras	--	--
Trastornos vasculares	Rubor	--	Frecuentes	--	--
	Hipotensión	Frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Flebitis, tromboflebitis	Poco frecuentes	--	--	--
	Vasculitis	--	Muy raras	Frecuencia no conocida	--
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes	--
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Distrés respiratorio, edema pulmonar, pneumonitis	--	--	--	Muy raras
	Rinitis	--	Poco frecuentes	--	-
	Irritación de la garganta	Poco frecuentes	--	--	--
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Halitosis	Poco frecuentes	--	--	--
	Alteración de los hábitos intestinales	--	Poco frecuentes	--	--
	Estreñimiento	--	--	--	Raras
	Disminución del apetito	--	--	--	Frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Gastritis	--	Muy raras	--	--
	Hiperplasia gingival	--	Muy raras	--	--
	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes	--	Frecuentes
	Pancreatitis	--	Muy raras	--	Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo aumento de la bilirrubina en suero	--	Muy raras**	Frecuencia no conocida	--
	Hepatitis	--	Muy raras	--	--
	Colestasis intrahepática, ictericia	--	Muy raras	--	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	--	Poco frecuentes	--	--
	Angioedema	--	Muy raras	Frecuencia	--

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 151 MESA DE ENTRADAS

				no conocida	
	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo	--	--	--	Muy raras
	Eritema multiforme	--	Muy raras	--	--
	Exantema	--	Poco frecuentes	--	--
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Reacciones de fotosensibilidad*	--	Muy raras	--	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	--
	Púrpura	--	Poco frecuentes	--	Raras
	Erupción	--	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Decoloración de la piel	--	Poco frecuentes	--	--
	Urticaria y otras formas de erupción	--	Muy raras	--	Frecuentes
	Vasculitis necrotizante y necrolisis epidérmica tóxica	--	--	--	Muy raras
	Síndrome de Stevens-Johnson	--	Muy raras	--	--
	Edema de Quincke	--	Muy raras	--	--
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	--	Poco frecuentes	--	--
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	--	--	--
	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuencia no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes	--	--	--
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	--
	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes	--	--	--
	Hinchazón de tobillos	--	Frecuentes	--	--
Trastornos renales y urinarios	Elevación de la creatinina sérica	Poco frecuentes	--	Frecuencia no conocida	--
	Trastorno de la micción	--	Poco frecuentes	--	--
	Nicturia	--	Poco frecuentes	--	--
	Polaquiuria	Frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Disfunción renal	--	--	--	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal	Poco	--	--	Frecuencia

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 152 MESA DE ENTRADAS

	aguda	frecuentes			conocida
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	--	--	Frecuencia no conocida	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuentes
	Ginecomastia	--	Poco frecuentes	--	--
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Abasia, alteraciones de la marcha	Poco frecuentes	--	--	--
	Astenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuencia no conocida
	Molestia, malestar general	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	--
	Dolor en el pecho no cardiaco	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Edema	Frecuentes	Frecuentes	--	--
	Dolor	--	Poco frecuentes	--	--
	Fiebre	--	--	--	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Aumento de los lípidos	--	--	--	Muy frecuentes
	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes	--	--	--
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes	--	--	--
	Glucosuria	--	--	--	Raras
	Disminución del potasio sérico	Poco frecuentes	--	--	--
	Aumento del potasio sérico	--	--	Frecuencia no conocida	--
	Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Pérdida de peso	--	Poco frecuentes	--	--

*Ver advertencias, Fotosensibilidad
** En su mayoría coincidiendo con colestasis

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Síntomas

No hay experiencia de sobredosis con Noster D. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipina puede dar lugar a vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipina se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 153 MESA DE ENTRADAS

Tratamiento

Amlodipina/Valsartán/Hidroclorotiazida

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Noster D exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina.

Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Amlodipina

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipina ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipina.

Es poco probable que amlodipina se elimine mediante hemodiálisis.

Valsartán

Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardiaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Proteger de la humedad.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos

Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7105

A.N.M.A.T. POLIO 154 MESA DE ENTRADAS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 56.910

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 s/nº esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Vélez Sarsfield 5855 – Carapachay, Pcia de Buenos Aires (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.).

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7105

A.N.M.A.T. POLIO 267 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NOSTER D
VALSARTÁN 160 mg / AMLODIPINA 5 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
VALSARTÁN 160 mg / AMLODIPINA 5 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
VALSARTÁN 160 mg / AMLODIPINA 10 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
VALSARTÁN 160 mg / AMLODIPINA 10 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
VALSARTÁN 320 mg / AMLODIPINA 10 mg / HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina **Venta bajo receta**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:
1. ¿Qué es Noster D y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Noster D
3. ¿Cómo utilizar Noster D?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación del envase
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES NOSTER D Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Noster D comprimidos contiene tres sustancias llamadas amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida. Todas estas sustancias ayudan a controlar la presión arterial elevada.

Amlodipina pertenece a un grupo de sustancias llamadas «antagonistas de los canales del calcio». Amlodipina evita que el calcio penetre en la pared del vaso sanguíneo, lo que evita el estrechamiento de los vasos sanguíneos.

Valsartán pertenece a un grupo de sustancias llamadas «antagonistas del receptor de la angiotensina II». La angiotensina II es producida por el cuerpo y hace que los vasos sanguíneos se estrechen, elevando por tanto la presión arterial. Valsartán actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II.

Hidroclorotiazida pertenece a un grupo de sustancias conocidas como «diuréticos tiazídicos». Hidroclorotiazida aumenta la producción de orina, lo que también disminuye la presión arterial.

Como resultado de los tres mecanismos, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.
Noster D se utiliza para tratar la presión arterial elevada en pacientes adultos que ya están tomando amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida y que pueden beneficiarse de tomar un comprimido que contenga las tres sustancias.

2. ANTES DE USAR NOSTER D

No tome Noster D
- Si está **embarazada** de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar Noster D también al inicio de su embarazo).
- Si es **alérgico** (hipersensible) a amlodipina o a cualquier otro antagonista de los canales del calcio, valsartán, hidroclorotiazida, medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar las infecciones respiratorias o urinarias), o a cualquiera de los demás componentes de Noster D.
- Si cree que puede ser alérgico, no tome Noster D e informe a su médico.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 268 MESA DE ENTRADAS

- Si tiene una enfermedad del hígado, destrucción de los pequeños conductos biliares de dentro del hígado (cirrosis biliar) que da lugar a la acumulación de bilis en el hígado (colestasis).
- Si tiene problemas de riñón **graves** o si está sometido a diálisis.
- Si no puede orinar (anuria).
- Si los niveles de potasio o sodio en sangre son demasiado bajos a pesar del tratamiento.
- Si los niveles de calcio en sangre son demasiado altos a pesar del tratamiento.
- Si tiene gota (cristales de ácido úrico en las articulaciones).
- Si tiene una disminución grave de la presión arterial (hipotensión).
- Si tiene un estrechamiento de la válvula de la aorta (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una situación en la que su corazón no puede suministrar suficiente sangre al cuerpo).
- Si padece insuficiencia cardiaca tras un ataque al corazón.
- Si está tomado aliskiren y es diabético o padece insuficiencia renal.

Tenga especial cuidado con Noster D

- Si tiene niveles bajos de potasio o magnesio en sangre (con o sin síntomas tales como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo anormal del corazón).
- Si tiene un nivel bajo de sodio en sangre (con o sin síntomas tales como cansancio, confusión, contracciones musculares, convulsiones).
- Si tiene un nivel alto de calcio en sangre (con o sin síntomas tales como náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, orinar con frecuencia, sed, contracciones musculares y debilidad muscular).
- Si está tomando otros medicamentos o sustancias que aumenten la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina. Puede ser necesario controlar periodicamente la cantidad de potasio en sangre.
- Si tiene problemas de riñón, se ha sometido a un transplante de riñón o si le han informado que sufre un estrechamiento de las arterias del riñón.
- Si tiene problemas de hígado.
- Si tiene o ha tenido una insuficiencia cardiaca o una enfermedad coronaria, en particular si está tomando la dosis máxima de Noster D (320 mg/10 mg/25 mg).
- Si ha tenido un ataque al corazón. Siga las instrucciones de su médico para iniciar cuidadosamente la dosificación. Su médico también puede comprobar su función renal.
- Si su médico le ha informado de que sufre un estrechamiento de las válvulas del corazón (lo que se llama «estenosis aórtica o mitral») o de que el grosor de su músculo cardiaco ha aumentado de forma anormal (lo que se llama «cardiomiopatía hipertrófica obstructiva»).
- Si sufre aldosteronismo. Una enfermedad en la que las glándulas adrenales producen demasiada hormona aldosterona. En este caso, no se recomienda el uso de de Noster D.
- Si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso sistémico (también conocida como «lupus» o «LES»).
- Si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en sangre).
- Si tiene niveles altos de colesterol o triglicéridos en sangre.
- Si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.
- Si ha sufrido una reacción alérgica a otros medicamentos para la presión arterial elevada o diuréticos, especialmente si sufre asma y alergias.
- Si ha estado enfermo (con vómitos o diarrea).
- Si ha experimentado hinchazón, en particular en la cara y la garganta, mientras tomaba otros medicamentos (incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Noster D y contacte inmediatamente con su médico. Nunca debe volver a tomar Noster D.
- Si experimenta mareo y/o desmayos durante el tratamiento con Noster D, informe a su médico lo antes posible.

Si experimenta una disminución de la visión o dolor en el ojo. Éstos pueden ser síntomas de un aumento de la presión ocular y pueden aparecer en cuestión de horas.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 209 MESA DE ENTRADAS

Tenga en cuenta que:
Si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada, debe informar a su médico. No se recomienda el uso de Noster D al inicio del embarazo (3 primeros meses) y en ningún caso deberá utilizarse a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé.

No se recomienda el uso de Noster D en niños ni en adolescentes menores de 18 años.

Noster D puede utilizarse en personas de 65 años y mayores a la misma dosis que la utilizada en otros adultos y del mismo modo que ya habrán tomado las tres sustancias llamadas amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida. Debe controlarse periódicamente la presión arterial de los pacientes de edad avanzada, en particular aquellos que tomen la dosis máxima de Noster D (320 mg/10 mg/25 mg).

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Su médico puede necesitar cambiar la dosis o tomar otras precauciones. En algunos casos puede tener que dejar de tomar uno de los medicamentos. Esto es especialmente importante si está utilizando alguno de los medicamentos que se listan a continuación:
No tomar junto con:
• Aliskiren (un medicamento utilizado para tratar la presión alta), especialmente si es diabético o padece insuficiencia renal.
• Litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión);
• Medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
Deben utilizarse con precaución con:
• Alcohol, pastillas para dormir y anestésicos (medicamentos para los pacientes que van a ser sometidos a una operación y otros procesos);
• Amantadina (tratamiento para el Parkinson, también utilizado para tratar o prevenir ciertas enfermedades producidas por virus);
• Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar diferentes trastornos como retortijones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda en la anestesia);
• Medicamentos anticonvulsivantes y estabilizadores del estado de ánimo utilizados para tratar la epilepsia y el trastorno bipolar (p.ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
• Colestiramina, colestipol o colesevelam (sustancias utilizadas principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre);
• Simvastatina (un medicamento utilizado para el control de los niveles altos de colesterol);
• Ciclosporina (un medicamento usado en transplantes para evitar el rechazo de órganos o para otras condiciones, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica);
• Medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida;
• Digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón);
• Verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón);
• Medios de contraste yodados (agentes utilizados en exploraciones por la imagen);
• Medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales como la metformina o insulinas);
• Medicamentos para tratar la gota, tales como alopurinol;
• Medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre (betabloqueantes, diazóxido);
• Medicamentos que pueden inducir *«torsades de pointes»* (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos;
• Medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos;
• Medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, tales como diuréticos (medicamentos para aumentar la cantidad de orina), corticosteroides, laxantes, anfotericina o penicilina G;

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 210 MESA DE ENTRADAS

• Medicamentos para aumentar la presión arterial tales como adrenalina o noradrenalina;
• Medicamentos utilizados para el VIH/SIDA (p. ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
• Medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (p. ej. ketoconazol, itraconazol);
• Medicamentos utilizados para una inflamación y ulceración del esófago (carbenoxolona);
• Medicamentos utilizados para aliviar el dolor o inflamación, especialmente medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2);
• Relajantes musculares (medicamentos para relajar los músculos que se utilizan durante las operaciones);
• Nitroglicerina y otros nitratos, u otras sustancias llamadas «vasodilatadores»;
• Otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada, incluyendo metildopa;
• Rifampicina (utilizada, por ejemplo, para tratar la tuberculosis);
• Hierba de San Juan;
• Dantroleno (en perfusión para las anomalías graves de la temperatura corporal);
• Vitamina D y sales de calcio.
Antes de tomar alcohol, informe a su médico. El alcohol puede disminuir demasiado su presión arterial y/o aumentar la posibilidad de mareos y sensación de debilidad.

Puede tomar Noster D con o sin alimentos. Las personas que están tomando Noster D no deben consumir pomelo ni jugo de pomelo. Ello se debe a que el pomelo y el jugo de pomelo pueden dar lugar a un aumento en los niveles en sangre del principio activo amlodipina, que puede causar un aumento imprevisible en los efectos reductores de Noster D sobre la presión arterial.

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda administrar Noster D a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Como con otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada, puede que este medicamento le haga sentir mareado. Si experimenta este síntoma, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

3. ¿CÓMO UTILIZAR NOSTER D?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Ello le ayudará a obtener los mejores resultados y disminuir el riesgo de efectos adversos.

La dosis normal de Noster D es **un comprimido** al día.
Es mejor tomar el comprimido a la misma hora cada día. El mejor momento es por la mañana.
Trague el comprimido entero con un vaso de agua.
Puede tomar Noster D con o sin alimentos.
No tomar Noster D con pomelo o jugo de pomelo.

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis mayor o menor.
No supere la dosis prescrita.

Si toma más Noster D del que debiera
Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Noster D, consulte inmediatamente con su médico. Puede que necesite atención médica.

Si olvidó tomar Noster D
Si olvida tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto se acuerde y después tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si casi es la hora de la siguiente dosis, solamente debe tomar el siguiente comprimido a la hora habitual. **No** tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 211 MESA DE ENTRADAS

Si interrumpe el tratamiento con Noster D
La interrupción de su tratamiento con Noster D puede causar que su enfermedad empeore. No deje de tomar el medicamento a no ser que su médico se lo diga.

Tome siempre este medicamento, incluso si se siente bien
Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchas se encuentran bien. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Noster D puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren atención médica inmediata

Deberá visitar a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- *Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):* mareos, presión arterial baja (sensación de desfallecimiento, mareo, pérdida repentina de conciencia).
- *Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):* disminución de la producción de orina (función del riñón reducida).
- *Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):* hemorragias espontáneas, latido del corazón irregular, trastorno del hígado.
- *Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):* una reacción alérgica (con síntomas tales como erupción cutánea, picor), angioedema (hinchazón en la cara o labios o lengua, dificultad al respirar), dolor/presión en el pecho que empeora o no desaparece, debilidad, hematomas, fiebre e infecciones frecuentes, rigidez

Otros posibles efectos adversos de Noster D:

- *Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):* molestias de estómago después de comer, cansancio, hinchazón, nivel bajo del potasio en sangre, dolor de cabeza, micción frecuente
- *Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):* latido cardiaco rápido, sensación de todo gira alrededor, trastorno de la visión, molestias de estómago, dolor de pecho, aumento del nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico en sangre, nivel alto de calcio, lípidos o sodio en la sangre, disminución del potasio en sangre, mal aliento, diarrea, boca seca, náuseas, vómitos, dolor abdominal, aumento de peso, pérdida de apetito, sentido del gusto alterado, dolor de espalda, hinchazón de las articulaciones, calambres /debilidad/dolor en los músculos, dolor en las extremidades, incapacidad para mantenerse de pie o caminar de forma normal, debilidad, coordinación anormal, mareo al levantarse o tras hacer ejercicio,falta de energía, alteraciones del sueño, hormigueo o entumecimiento, neuropatía, somnolencia, pérdida de conciencia súbita y transitoria, presión arterial baja al ponerse de pie, impotencia, tos, falta de aliento, irritación de garganta, sudoración excesiva, picor, hinchazón, enrojecimiento y dolor a lo largo de una vena, enrojecimiento de la piel, temblor.
- *Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):* alteración de los resultados analíticos de la función del riñón en sangre, aumento del potasio en la sangre, número bajo de glóbulos rojos de la sangre.

Los siguientes, son efectos adversos notificados con amlodipina o valsartán o hidroclorotiazida solos y no observados con Noster D u observados con una mayor frecuencia que con Noster D:

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 212 MESA DE ENTRADAS

Amlodipina

Consulte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes adversos graves, que son muy raros tras tomar este medicamento:

- Silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad al respirar.
- Hinchazón de los párpados, cara o labios.
- Hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar.
- Reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor importante, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson) u otras reacciones alérgicas.
- Ataque al corazón, latido anormal del corazón.
- Inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar.

Se han notificado los siguientes efectos adversos. Si alguno de estos causa problemas o si duran más de una semana, consulte con su médico.

- *Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):* somnolencia, palpitaciones (sentir los latidos del corazón), sofocos, hinchazón de los tobillos (edema), dolor abdominal, sensación de malestar (náuseas).
- *Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):* cambios de humor, ansiedad, depresión, somnolencia, alteraciones del gusto, desmayos, pérdida de sensación de dolor, alteraciones visuales, deterioro visual, zumbidos en los oídos, estornudos/secreción nasal causada por la inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis), alteración de los hábitos intestinales, indigestión, caída del cabello, picor en la piel, decoloración de la piel, trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar, incomodidad o aumento de las mamas en los hombres, dolor, sensación de malestar, pérdida de peso.
- *Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):* confusión.
- *Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):* disminución del número de células blancas de la sangre, disminución de plaquetas de la sangre que puede provocar sangrado fácil o moratones inusuales (daño de los glóbulos rojos), exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia), inflamación de las encías, hinchazón abdominal (gastritis), inflamación del hígado (hepatitis), coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas que pueden tener un efecto en algunas pruebas médicas, aumento de la tensión muscular, inflamación de los vasos sanguíneos a menudo con erupciones en la piel, sensibilidad a la luz, trastornos combinando rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento.

Valsartán

- *Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):* recuento anormal de glóbulos rojos, disminución del nivel de cierto tipo de glóbulos blancos y de las plaquetas en sangre, aumento del potasio en sangre, aumento de la creatinina en sangre, prueba de la función hepática anormal, reacción alérgica que incluye hinchazón profunda de la piel y dificultad al respirar, dolor muscular, grave disminución de la producción de orina, picazón, erupción cutánea, inflamación de los vasos sanguíneos.

Hidroclorotiazida

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): nivel bajo de potasio en sangre, aumento de los lípidos en sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): nivel alto de ácido úrico en sangre, nivel bajo de magnesio en sangre, nivel bajo de sodio en sangre, mareo, mareo al ponerse de pie, reducción del apetito, náuseas y vómitos, erupción con picor y otros tipos de erupción, incapacidad para alcanzar o mantener una erección.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o moretón debajo de la piel), azúcar en la orina, nivel alto de azúcar en sangre, empeoramiento del estado metabólico diabético, estado de ánimo triste (depresión), latido del corazón irregular, malestar abdominal, estreñimiento, alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo, o coloración

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

A.N.M.A.T. POLIO 213 MESA DE ENTRADAS

oscura de la orina (anemia hemolítica), aumento de la sensibilidad de la piel al sol, manchas purpúreas en la piel, alteraciones del riñón.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o múy bajo de glóbulos blancos), piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica, disminución anormal de los glóbulos rojos por rotura tanto en los vasos sanguíneos como en otras partes del cuerpo), confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica), dolor severo en la parte superior del estómago (inflamación del páncreas), erupción, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo (reacciones de hipersensibilidad), dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancia, falta de aliento (distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis), erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso), inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis), enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrolisis epidérmica tóxica).
Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): debilidad, moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica), disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión ocular alta (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo cerrado), falta de aliento, producción de orina gravemente disminuida (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal), enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme), espasmo muscular, fiebre (pirexia).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Noster D después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice Noster D si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7105

A.N.M.A.T. POLIO 214 MESA DE ENTRADAS

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Noster D

Los principios activos de Noster D son amlodipina (como amlodipina besilato), valsartán e hidroclorotiazida.

Los demás componentes son: Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry blanco (polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato 80, dióxido de titanio (CI 77891)) y Oxido de hierro amarillo (CI 77492).

Noster D se halla disponible en envases que contienen 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión:

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Mª. del Carmen Mastandrea
APODERADA