



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **3428**

BUENOS AIRES, **13 JUN 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007844-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EXFORGE D / AMLODIPINA - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: ^{U.} COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 160 mg - 12,5 mg; 5 mg - 160 mg - 25 mg; 10 mg - 160 mg - 12,5 mg; 10 mg - 160 mg - 25 mg; 10 mg - 320 mg - 25 mg, aprobada por Certificado Nº 55.293.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **3428**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 330 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la
Especialidad Medicinal denominada EXFORGE D / AMLODIPINA - VALSARTAN
- HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración:
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 160 mg - 12,5 mg; 5 mg - 160 mg -
25 mg; 10 mg - 160 mg - 12,5 mg; 10 mg - 160 mg - 25 mg; 10 mg - 320
mg - 25 mg, aprobada por Certificado N° 55.293 y Disposición N° 6334/09,
propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de
fojas 36 a 137.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **3428**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6334/09 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 69, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.293 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007844-12-7

DISPOSICIÓN Nº

3428

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**3428**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.293 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EXFORGE D / AMLODIPINA - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 160 mg - 12,5 mg; 5 mg - 160 mg - 25 mg; 10 mg - 160 mg - 12,5 mg; 10 mg - 160 mg - 25 mg; 10 mg - 320 mg - 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6334/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007741-09-0.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 6111/11.- | Prospectos de fs. 36 a 137, corresponde desglosar de fs. 36 a 69.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
13 JUN 2012
55.293 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

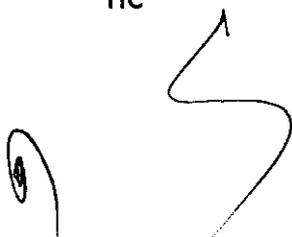
Expediente N° 1-0047-0000-007844-12-7

DISPOSICIÓN N°

3428

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**EXFORGE® D
AMLODIPINA / VALSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA**

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

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

Amlodipina (como besilato).....5 mg
Valsartan.....160 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Exforge® D 5 mg / 160 mg / 25 mg contiene:

Amlodipina (como besilato).....5 mg
Valsartan.....160 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.....c.s.

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

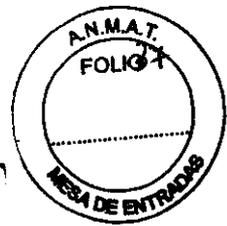
Amlodipina (como besilato).....10 mg
Valsartan.....160 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Exforge® D 10 mg / 160 mg / 25 mg contiene:

Amlodipina (como besilato).....10 mg
Valsartan.....160 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Exforge® D 10 mg / 320 mg / 25 mg contiene:

Amlodipina (como besilato).....10 mg
Valsartan.....320 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo.....c.s.



3428

ACCION TERAPEUTICA

Valsartan: Antagonista de los receptores AT₁ de la angiotensina II.

Amlodipina: Bloqueante de canales de calcio (derivado dihidropiridínico).

Hidroclorotiazida: Diurético tiazídico (HCTZ).

Código ATC: CO9D B03

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES**Propiedades farmacodinámicas**

Exforge® D es una asociación de tres antihipertensivos con modos de acción complementarios concebida para regular la tensión arterial de los pacientes con hipertensión idiopática: amlodipina pertenece a la clase de los antagonistas del calcio, valsartan a la de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida a la de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias ejerce un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la tensión arterial en mayor medida que cada uno de los componentes por separado.

Amlodipina

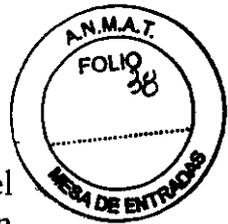
Amlodipina inhibe el ingreso transmembranario de iones de calcio al interior del músculo liso vascular y cardíaco. La actividad antihipertensiva de amlodipina estriba en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, lo cual reduce la resistencia vascular periférica y la tensión arterial. Los datos experimentales revelan que amlodipina se fija en sitios de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo liso vascular y cardíaco dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia el interior de las células musculares a través de canales iónicos específicos.

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

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

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

Al igual de lo que sucede con otros antagonistas del calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la implantación de un marcapasos) en pacientes con función ventricular normal



tratados con amlodipina redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco, sin afectación significativa de la dp/dt ni de la presión telediastólica ventricular izquierda o del volumen telediastólico. En los estudios de hemodinamia, la amlodipina no se asoció con un efecto inótropo negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, ni con betabloqueantes a seres humanos.

Amlodipina no perturba la función del nódulo sinoauricular, ni la conducción auriculoventricular en los animales o los seres humanos. En los ensayos clínicos de administración de amlodipina con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión o angina de pecho, no se observaron efectos adversos en las magnitudes electrocardiográficas.

Amlodipina ejerce efectos clínicos beneficiosos en los pacientes con angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica y cardiopatía isquémica documentada angiográficamente.

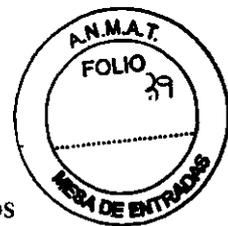
Valsartan

Valsartan es un antagonista oralmente activo, potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT_1 , que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT_1 con valsartan puede estimular el receptor AT_2 no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT_1 . Valsartan no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT_1 y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT_1 que por el AT_2 (unas 20000 veces mayor).

Valsartan no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de potenciación de la bradicinina o de la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos en los que el valsartan se comparó con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartan que en los que recibieron el inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico efectuado en pacientes que habían experimentado previamente tos seca con inhibidores de la ECA, solo padecieron tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartan y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05$). Valsartan no se fija ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartan a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.

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



asociado con hipertensión de rebote ni con otros acontecimientos clínicos adversos.

Se ha visto que valsartan reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II a IV de la NYHA). Los beneficios eran mayores en los pacientes que no recibían ni un inhibidor de la ECA ni un betabloqueante. Se ha visto asimismo que valsartan reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción del ventrículo izquierdo a raíz de un infarto de miocardio.

Hidroclorotiazida

El principal sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es el túbulo contorneado distal de los riñones. Se ha comprobado que la corteza renal dispone de un receptor de gran afinidad que es un sitio de fijación fundamental para la acción diurética de las tiazidas y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. Las tiazidas inhiben el simportador de Na⁺Cl⁻, probablemente al competir por el sitio del Cl⁻, con lo cual afectan los mecanismos de reabsorción de electrolitos: de forma directa, al aumentar la excreción de sodio y cloro en grado aproximadamente equivalente, y de forma indirecta, al disminuir, gracias a la acción diurética, el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de actividad de la renina plasmática, de la secreción de aldosterona y de la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio plasmático.

Datos Clínicos

Amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida

Exforge® D fue objeto de un estudio comparativo con tratamiento activo y diseño de doble ciego en pacientes hipertensos. Unos 2271 pacientes en total que padecían hipertensión moderada o grave (tensión arterial sistólica/diastólica media al inicio igual a 170/107 mmHg) recibieron los siguientes tratamientos: amlodipina/valsartan/HCTZ 10/320/25 mg, valsartan/HCTZ 320/25 mg, amlodipina/valsartan 10/320 mg o HCTZ/amlodipina 25/10 mg. Al principio del estudio se asignaron dosis menores de las asociaciones medicamentosas a los pacientes y luego se aumentó la dosis de modo que al cabo de dos semanas cada grupo pudiera recibir la dosis terapéutica completa. El 55% de los pacientes eran varones, el 14% tenía por lo menos 65 años de edad, el 72% era de raza blanca y el 17% de raza negra.

Al cabo de ocho semanas se apreciaron reducciones medias en la tensión arterial sistólica/diastólica de 39,7/24,7 mmHg con Exforge® D (n=571), 32,0/19,7 mmHg con valsartan/HCTZ (n=553), 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartan (n=558) y 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/HCTZ (n=554). La triterapia logró reducir las tensiones arteriales diastólicas y sistólicas de forma estadísticamente superior a cada una de las tres biterapias respectivas. La reducción en la tensión arterial sistólica/diastólica lograda con Exforge® D fue 7,6/5,0 mmHg mayor que la alcanzada con valsartan/HCTZ, 6,2/3,3 mmHg mayor que la obtenida con amlodipina/valsartan y 8,2/5,3 mmHg mayor que la conseguida con amlodipina/HCTZ. La máxima reducción de la tensión arterial se alcanzó al cabo de dos semanas de tratamiento con la dosis máxima de Exforge® D. En el grupo de Exforge® D

(71%) se observó, de forma estadísticamente significativa, una mayor proporción de pacientes con regulación de la tensión arterial (<140/90 mmHg) que en las tres biterapias respectivas (entre un 45% y un 54%, respectivamente).

Un subgrupo de 268 pacientes fue objeto de monitorización ambulatoria de la tensión arterial. La triterapia produjo una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica de 24 horas clínica y estadísticamente superior a la de valsartan/HCTZ, valsartan/amlodipina y HCTZ/amlodipina.

La edad, el sexo o la raza no ejercieron ninguna influencia significativa sobre la respuesta a Exforge® D.

Propiedades Farmacocinéticas

Linealidad

Las farmacocinéticas de amlodipina, valsartan e HCTZ son lineales.

Amlodipina

Absorción: la amlodipina alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 6 a 12 horas cuando se administra en monoterapia oral. Su biodisponibilidad absoluta varía entre el 64% y el 80%. La ingestión simultánea de alimentos no afecta la biodisponibilidad de amlodipina.

Distribución: su volumen de distribución es de unos 21 L/Kg. Los estudios *in vitro* con amlodipina indican que cerca del 97,5% del fármaco circulante se fija a proteínas plasmáticas.

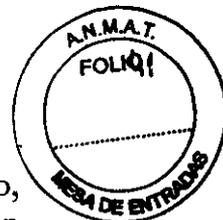
Biotransformación/Metabolismo: una gran proporción de amlodipina (cerca del 90%) se convierte en metabolitos inactivos en el hígado.

Eliminación: amlodipina se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una vida media de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas. Alcanza una concentración plasmática estacionaria al cabo de 7 u 8 días de administración continua. Un 10% de amlodipina inalterado se excreta en la orina con el 60% de los metabolitos.

Valsartan

Absorción: valsartan alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas cuando se administra en monoterapia oral. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Los alimentos reducen la exposición (ABC) a valsartan en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en cerca del 50%; no obstante, 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartan son semejantes en los grupos que reciben el fármaco con alimentos o en ayunas. Dicha reducción del ABC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que valsartan puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: el volumen de distribución de valsartan en el estado estacionario es de alrededor de 17 litros tras la administración intravenosa, lo cual indica que el fármaco no se distribuye ampliamente en los tejidos. Valsartan se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94% al 97%), sobre todo a la albúmina.



Biotransformación/Metabolismo: valsartan no se biotransforma en grado sumo, pues apenas un 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado concentraciones plasmáticas reducidas de un metabolito hidroxilado de valsartan (inferiores al 10% del ABC de valsartan). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación: valsartan presenta una cinética multiexponencial de eliminación ($t_{1/2\alpha} < 1h$ y $t_{1/2\beta}$ de 9 horas aproximadamente). Valsartan se elimina básicamente en las heces (cerca del 83% de la dosis) y la orina (en torno del 13% de la dosis) principalmente en forma de fármaco inalterado. La depuración plasmática de valsartan es de unos 2 L/h y su depuración renal, de 0,62 L/h (alrededor del 30% de la depuración total) después de la administración intravenosa. La vida media de valsartan es de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorción: la absorción de hidroclorotiazida es rápida ($T_{máx}$ de unas 2 h) tras la administración oral. El aumento del ABC medio es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. La coadministración de alimentos aumenta o, por el contrario, reduce la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y no reviste interés clínico. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70% tras la administración oral.

Distribución: las cinéticas de distribución y de eliminación son biexponenciales. El volumen aparente de distribución es de 4 a 8 L/Kg. Hidroclorotiazida circulante se fija a proteínas séricas (entre el 40% y el 70%), especialmente a la albúmina. Hidroclorotiazida se acumula asimismo en los eritrocitos alrededor de tres veces más que en el plasma.

Biotransformación/Metabolismo: hidroclorotiazida se elimina principalmente como fármaco inalterado.

Eliminación: hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. La cinética de hidroclorotiazida no cambia con la administración múltiple y la acumulación de fármaco es mínima si se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina como fármaco inalterado en la orina.

Amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida

La amlodipina, el valsartan y la HCTZ alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas 6 u 8 horas, 3 horas y 2 horas después de la administración oral de Exforge® D a adultos sanos, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida con Exforge® D son idénticos a los que se observan con las formulaciones individuales.

Poblaciones especiales

Geriátrica

El tiempo necesario para alcanzar el pico de concentración plasmática de amlodipina es similar en ancianos y en sujetos más jóvenes. La depuración de amlodipina tiende a estar disminuido con incremento del ABC y de la vida media en ancianos.



La exposición sistémica a valsartan es algo más elevada en los ancianos que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello revista importancia clínica.

Los escasos datos disponibles indican que la depuración sistémica de hidroclorotiazida en los ancianos (sanos o hipertensos) es menor que en los voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres fármacos son igualmente bien tolerados por pacientes jóvenes y ancianos, se recomiendan dosis normales en esta población (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no modifica significativamente la farmacocinética de la amlodipina. No existe ninguna correlación aparente entre la función renal (determinada por medio de la FG) y la exposición a valsartan (valorada a través del ABC) en pacientes con grados variables de insuficiencia renal. Así pues, los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (ver "ADVERTENCIAS").

En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de AUC de hidroclorotiazida se incrementan, y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la vida media de eliminación es casi el doble. El aclaramiento renal de hidroclorotiazida también se reduce en gran medida en comparación con el aclaramiento renal de aproximadamente 300 mL/min que presentan los pacientes con función renal normal. Por eso, se recomienda administrar Exforge® D con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30 mL/min) (ver "ADVERTENCIAS").

Insuficiencia hepática

La depuración de la amlodipina disminuye en los pacientes con deterioro hepático y ello redundará en un aumento del ABC de entre el 40% y el 60%. En los pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada, la exposición a valsartan (ABC) suele ser dos veces superior (en promedio) a la de los voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso). La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de la hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir la dosis. Sin embargo, Exforge® D debería ser administrado con precaución en pacientes con trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática severa (ver "ADVERTENCIAS").

Datos sobre toxicidad preclínica

Amlodipina / Valsartan / Hidroclorotiazida

Los varios estudios preclínicos de toxicidad realizados en diferentes especies de animales con amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida (Exforge® D) no hubo hallazgos para excluir el uso terapéutico de Exforge® D en humanos. En los estudios preclínicos de toxicidad en ratas a las que se administró amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida por espacio de 13 semanas, la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,5/8/1,25 mg/Kg/día. Dosis más altas de esta asociación ($\geq 2/32/5$ mg/Kg/día) provocaron una reducción de la masa eritrocítica (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito y reticulocitos), un aumento de urea sérica, un aumento de creatinina sérica, un aumento de potasio sérico, hiperplasia yuxtaglomerular en el riñón y erosiones focales en el estómago glandular de las ratas. Todos esos cambios revirtieron



tras un período de recuperación de 4 semanas y se consideraron efectos farmacológicos extremos.

No se han realizado estudios de mutagenia ni de carcinogenia con la asociación de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre dichos fármacos, que se vienen comercializando desde hace mucho tiempo.

Amlodipina

El perfil de seguridad de amlodipina ha sido bien establecido tanto clínico como preclínico. No se observaron hallazgos relevantes en estudios de carcinogenia ni mutagenia.

No hay efectos sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipina (ratas machos de 64 días y ratas hembras de 14 días antes del apareamiento) a la dosis de 10 mg/Kg/día (8 veces mayor a la máxima dosis recomendada en humanos de 10 mg sobre la base de un mg/m², con un peso de 50 Kg).

No fue hallada evidencia de teratogenicidad o toxicidad embrio/fetal cuando las ratas hembras y conejas preñadas fueron tratadas por vía oral con maleato de amlodipina a una dosis de hasta 10 mg/Kg/día durante sus respectivos periodos de mayor organogénesis. Sin embargo el número de crías fue significativamente disminuido (alrededor del 50%) y el número de muertes intrauterinas fue significativamente incrementado (cerca de 5 veces). Amlodipina ha mostrado prolongar tanto el período de gestación y de duración del trabajo de parto en las ratas hembras con éstas dosis.

Se han realizado estudios por separado con amlodipina de mutagenia, clastogenia, función reproductora y carcinogenia, con resultados negativos.

Valsartan

Se han realizado estudios por separado con valsartan de mutagenia, clastogenia, función reproductora y carcinogenia, con resultados negativos.

En diversos estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales, no hubo hallazgos que pudieran excluir el uso de dosis terapéuticas de valsartan en los seres humanos. En los estudios de seguridad preclínicos, las dosis elevadas de valsartan (200 a 600 mg/Kg de peso corporal) en ratas causó una reducción de los parámetros hematológicos (rto de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y la evidencia de los cambios en la hemodinámica renal (urea plasmática ligeramente elevado, e hiperplasia tubular renal y basofilia en machos). En las ratas, estas dosis (200 y 600 mg/Kg/día) son de aproximadamente 6 y 18 veces mayores que las dosis máximas recomendada en humanos sobre una base de mg/m² (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día en un paciente de 60 Kg). En monos títies, a dosis similares, los cambios fueron similares aunque más graves, sobre todo en el riñón, donde los cambios desarrollados a una nefropatía, con aumento de la urea y la creatinina. La hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares también se observó en ambas especies. Todos los cambios se consideran causados por el efecto farmacológico de valsartan que produce una hipotensión prolongada, especialmente en monos títies. A dosis terapéuticas de valsartan en los seres humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares no parece tener ninguna relevancia. En estudios de desarrollo embriofetal (segmento II) en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad en asociación con la toxicidad

materna en ratas con dosis de valsartan ≥ 200 mg/Kg/día y en conejos a dosis de ≥ 10 mg/Kg/día. En un estudio de toxicidad para el desarrollo peri y postnatal (segmento III), la descendencia de las ratas tratadas con 600 mg/Kg durante el último trimestre y durante la lactancia presentaron una tasa de supervivencia ligeramente reducida y un leve retraso del desarrollo.

Hidroclorotiazida

Se han realizado estudios por separado con hidroclorotiazida de mutagenia, clastogenia, función reproductora y carcinogenia, con resultados negativos.

Valsartan / Hidroclorotiazida

En diversos estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales, no hubo hallazgos que excluyen el uso de dosis terapéuticas de valsartan / hidroclorotiazida en humanos. A dosis altas de valsartan / hidroclorotiazida (100/31,25 a 600/187,5 mg/Kg de peso corporal) causaron, en ratas, una disminución de los parámetros hematológicos (rto de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y la evidencia de los cambios en la hemodinámica renal (de moderada a grave, urea plasmática elevada, el aumento de potasio plasmático y el magnesio y un aumento ligero en el volumen urinario y electrolitos, entre mínima y ligera basofilia tubular, y la hipertrofia de las arteriolas aferentes en el nivel de dosis más alta). En monos tíes (30/9,375 de 400/125 mg/Kg), los cambios fueron bastante similares aunque más graves, sobre todo en los niveles de dosis más altas y en el riñón, donde evolucionaron a una nefropatía, que incluyeron aumento de la urea y la creatinina. Los monos tíes también tuvieron cambios en la mucosa gastrointestinal a dosis de 30/9,373 a 400/125 mg/Kg. La hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares se observó también en ratas y monos tíes. Todos los cambios se consideraron a causa del efecto farmacológico de valsartan / hidroclorotiazida, que es sinérgico (aproximadamente diez veces en comparación con valsartan en monoterapia) en lugar de aditivo, que produce hipotensión prolongada especialmente en monos tíes. A dosis terapéuticas de valsartan / hidroclorotiazida en humanos, la hipertrofia de las células renales yuxtglomerulares no parece tener ninguna relevancia. Los principales resultados preclínicos de seguridad se atribuyen a la acción farmacológica de los compuestos que parecen actuar sinérgicamente sin evidencia de interacción entre los dos compuestos. Clínicamente, las acciones de los dos compuestos son aditivos, y los resultados preclínicos no se han demostrado para tener alguna importancia clínica. La combinación de valsartan / hidroclorotiazida no fue estudiada en cuanto a mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no había evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

Amlodipina / Valsartan

En distintos estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales con amlodipina / valsartan, no hubo hallazgos que puedan excluir el uso de dosis terapéuticas de amlodipina / valsartan en humanos. Los estudios en animales duraron 13 semanas realizados con amlodipina / valsartan combinados en ratas y monos tíes, así como los estudios en ratas, para investigar la toxicidad de desarrollo embriofetal.

En un estudio de toxicidad oral de 13 semanas en ratas, amlodipina / valsartan se observó en los machos con dosis $\geq 3/48$ mg/Kg/día inflamación del estómago glandular. Estos efectos no fueron observados en ratas hembra a dosis $\geq 3/48$

ORIGINAL
3/4 28



mg/Kg/día o en el estudio de monos tíes de 13 semanas en cualquier dosis, aunque la inflamación del intestino grueso se observó en los monos tíes de alta dosis (sólo sin efectos a dosis $\leq 5/80$ mg/Kg/día). Los efectos gastrointestinales adversos observados en los ensayos clínicos con Exforge® no fueron más frecuentes con la combinación que con las respectivas monoterapias.

La combinación de amlodipina / valsartan no ha sido probada para mutagenicidad, clastogenicidad, función reproductora o carcinogenicidad, ya que no hubo evidencia alguna de interacción entre los dos compuestos.

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal por vía oral en ratas con amlodipina / valsartan 5/80 mg/Kg/día, 10/160 mg/Kg/día y 20/320 mg/Kg/día, los efectos relacionados con la madre y del feto (retraso en el desarrollo y las alteraciones observadas en la presencia de toxicidad materna significativa) se observaron con la combinación de altas dosis. No se observaron efectos adversos (NOAEL) embriofetales con la dosis de 10/160 mg/Kg/día de amlodipina / valsartan. Estas dosis son, respectivamente 4,3 y 2,7 veces la exposición sistémica en humanos que recibieron la MRHD (10/320 mg/60Kg).

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada es un comprimido diario (las cinco dosis farmacéuticas se especifican en el apartado “FORMULA”).

El paciente cuya tensión arterial no pueda regularse adecuadamente en biterapia puede pasar a recibir directamente en su reemplazo la asociación triple de Exforge® D.

Por comodidad, el paciente que recibe valsartan, amlodipina e hidroclorotiazida en comprimidos independientes puede pasar a recibir en cambio el comprimido de Exforge® D que contenga la misma dosis de tales componentes. El paciente que padezca reacciones adversas limitantes de la dosis estando en biterapia con alguno de los componentes de Exforge® D puede pasar a recibir en cambio la variante de Exforge® D que contenga una dosis menor del componente en cuestión para lograr una disminución similar de la tensión arterial.

Se puede aumentar la dosis al cabo de dos semanas. El efecto antihipertensivo máximo de Exforge® D se alcanza en un plazo de dos semanas tras el cambio de dosis. La máxima dosis recomendada de Exforge® D es 10/320/25 mg.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con 65 años o más (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes pediátricos (*menores de 18 años*)

No se recomienda el uso de Exforge® D en estos pacientes, pues no se dispone de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia renal

Debido a la hidroclorotiazida, Exforge® D está contraindicado en los pacientes con anuria (ver “CONTRAINDICACIONES”) y debería administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30 mL/min, ver “ADVERTENCIAS” y “Propiedades Farmacocinéticas”). Los diuréticos

ORIGINAL
3428



tiazídicos como monoterapia son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal grave ($FG < 30$ mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes, cuando se utilizan con precaución en combinación con un diurético de asa, aún en pacientes con $FG < 30$ mL/min. No es necesario ajustar la dosis de Exforge® D en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Debido a valsartan, hidroclorotiazida y amlodipina, se recomienda precaución cuando se administre Exforge® D en pacientes con insuficiencia hepática grave o trastornos obstructivos biliares (ver "ADVERTENCIAS" y "Propiedades farmacocinéticas").

Forma de administración

Exforge® D puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda ingerir los comprimidos de Exforge® D con un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a amlodipina, valsartan, HCTZ, otros derivados de sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.

Embarazo (ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad").

Debido a la hidroclorotiazida, Exforge® D está contraindicado en pacientes con anuria.

ADVERTENCIAS

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En un ensayo comparativo realizado en pacientes con hipertensión moderada o grave se ha observado una hipotensión excesiva, incluso hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de Exforge® D (10/320/25 mg), en el 1,8% de los que recibieron valsartan/HCTZ (320/25 mg), en el 0,4% de los tratados con amlodipina/valsartan (10/320 mg) y en el 0,2% de los que recibieron HCTZ/amlodipina (25/10 mg).

En pacientes con hiponatremia y/o hipovolemia graves, como los que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática en raras ocasiones después de iniciar el tratamiento con Exforge® D. Exforge® D debería utilizarse sólo después de la corrección de cualquier depleción pre-existente de sodio y/o volumen plasmático. De lo contrario, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica.

En caso de hipotensión excesiva con Exforge® D, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una vez estabilizada la tensión arterial se puede reanudar el tratamiento.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a la hidroclorotiazida, se recomienda administrar Exforge® D con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave ($FG < 30$ mL/min.) Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar azoemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Los diuréticos tiazídicos como monoterapia son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal grave ($FG < 30$ mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes cuando se utilizan con precaución en combinación con un diurético de asa, incluso en pacientes con $FG < 30$ mL/min (ver "POSOLOGÍA/

ORIGINAL



3428
DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “*Farmacocinética*”). No es necesario ajustar la dosis de Exforge® D en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (FG≥30 mL/min).

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Exforge® D debería ser utilizado con precaución para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o con estenosis en un riñón solitario, ya que la urea y la creatinina sérica pueden aumentar en estos pacientes.

Pacientes con trasplante de riñón

No se tienen antecedentes de uso de Exforge® D en pacientes con trasplante renal reciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

Valsartan se elimina principalmente inalterado por vía biliar, en cambio la amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado. Debido a valsartan, hidroclorotiazida y amlodipina, se debe tener un especial cuidado a la hora de administrar Exforge® D a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (ver “POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “Propiedades Farmacocinética”).

Angioedema

En algunos pacientes tratados con valsartan, han sido reportado angioedema, como hinchazón de la laringe y glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o de lengua. Algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina IECAs. Se debe interrumpir el tratamiento con Exforge® D inmediatamente en pacientes que desarrollan angioedema, y Exforge® D no se debe volver a administrar.

Pacientes con insuficiencia cardíaca / post-infarto de miocardio

En general, los bloqueadores de los canales de calcio incluyendo amlodipina se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] clase funcional III-IV).

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

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Empeoramiento de la angina de pecho e infarto agudo de miocardio se pueden desarrollar después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipina, en particular en pacientes con severa enfermedad coronaria obstructiva.

Pacientes con estenosis de las válvulas mitral y aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, es necesario ejercer suma precaución en pacientes que sufren de miocardiopatía hipertrófica obstructiva o de estenosis de la válvula aórtica o mitral.

Alteraciones de electrolitos séricos

Hidroclorotiazida

El uso conjunto de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio o de otros fármacos que pueden acrecentar la concentración de potasio (por ejemplo, la heparina) puede provocar hiperpotasemia y, por consiguiente, exige prudencia. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deberían administrarse con precaución en pacientes con condiciones que impliquen una mayor pérdida de potasio, como nefropatías perdedoras de sal e insuficiencia renal de origen pre-renal (cardiogénico). Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (por ejemplo, debilidad muscular, parestias, o alteraciones del ECG), debe discontinuarse el tratamiento con Exforge® D. Se recomienda la corrección de la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes del inicio del tratamiento con las tiazidas. Las concentraciones séricas de potasio y magnesio deberían revisarse periódicamente. Todos los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos deben ser controlados debido a los posibles desequilibrios de los electrolitos, especialmente del potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar la hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía) en algunos casos aislados. Se recomienda monitorear regularmente las concentraciones de sodio sérico.

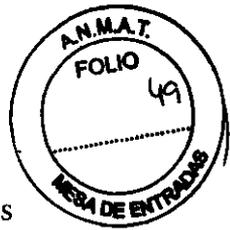
Amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida

En el ensayo comparativo de Exforge® D realizado en pacientes con hipertensión moderada o grave, la frecuencia de hipopotasemia (potasio sérico inferior a 3,5 mEq/L) en cualquier momento después del inicio con la máxima dosis de Exforge® D (10/320/25 mg) fue de 9,9%, frente al 24,5% con HCTZ/amlodipina (25/10 mg), 6,6% con valsartan/HCTZ (320/25 mg) y 2,7% con amlodipina/valsartan (10/320 mg). Un paciente (0,2%) en cada grupo de Exforge® D y HCTZ/amlodipina interrumpió el tratamiento a causa de hipopotasemia. La frecuencia de hiperpotasemia (potasio sérico superior a 5,7 mEq/L) fue del 0,4% con Exforge® D, frente a entre el 0,2% y el 0,7% con las biterapias.

En el ensayo comparativo de Exforge® D, los efectos contrarios que el valsartan (320 mg) y la hidroclorotiazida (25 mg) ejercen sobre el potasio sérico prácticamente se contrarrestaron mutuamente en muchos pacientes, pero en otros puede que predomine uno u otro efecto. Se deben efectuar

ORIGINAL

3728



determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados para detectar posibles desequilibrios.

Lupus eritematoso sistémico

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, agudizan o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y acrecentar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos. Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede elevar los niveles de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento del mismo, y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar la gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden causar un aumento leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones de calcio sérico, debe usarse con precaución en pacientes con hipercalcemia. Una marcada hipercalcemia que no responde a la retirada de la tiazida o una calcemia ≥ 12 mg/dL pueden ser evidencia de un proceso hipercalcémico subyacente independiente de las tiazidas.

Se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroidea de los pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia en tratamiento prolongado con tiazidas. Si el paciente presenta hipercalcemia, es necesaria una clarificación del diagnóstico.

General

Es más probable que las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida se produzcan en los pacientes alérgicos y asmáticos.

Glaucoma agudo de ángulo estrecho

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrática que da como resultado miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen disminución brusca de la agudeza visual o dolor ocular, y por lo general se producen en cuestión de horas a semanas desde el inicio del tratamiento con la droga. El glaucoma agudo de ángulo estrecho no tratado puede conducir a la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario es discontinuar la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Puede ser necesario tratamiento médico o quirúrgico si no se logra controlar la presión intraocular. Los factores de riesgo de desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho incluyen una historia de alergia a sulfamidas o a penicilina.

PRECAUCIONES

Interacciones

Amlodipina

Simvastatina: la administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg simvastatina produjo un incremento del 77% de la exposición de simvastatina comparada con simvastatina sola. Se recomienda

limitar la dosis de simvastatina a 20 mg día en pacientes tratados con amlodipina.

Inhibidores CYP3A4: la administración concomitante de diltiazem 180 mg diarios con 5 mg de amlodipina en pacientes hipertensos de edad avanzada produjo un incremento de 1,6 veces la exposición de amlodipina. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipina mayor que diltiazem. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se administra amlodipina con inhibidores de la CYP3A4.

Inductores CYP3A4: No hay información disponible sobre el efecto cuantitativo de los inductores de la CYP3A4 sobre amlodipina. Los pacientes deberían ser monitoreados para un efecto clínico adecuado cuando la amlodipina es co-administrada con inductores de la CYP3A4.

La amlodipina se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox® (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartan

Potasio: el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de aumentar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de la concentración de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (Inhibidores de la COX-2): cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia con diuréticos), o con función renal comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en pacientes tratados concomitantemente con AINEs.

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

Valsartan en monoterapia no presenta interacciones farmacológicas clínicamente significativas con ninguno de los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.



574

Hidroclorotiazida

Litio: se han descripto alzas reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad con el uso simultáneo de IECAs y tiazidas. No hay experiencia con el uso concomitante de valsartan y litio. Así pues, se recomienda supervisar las concentraciones séricas de litio durante la utilización concurrente.

Otras drogas antihipertensivas: las tiazidas potencian el efecto antihipertensivo de otras drogas antihipertensivas (ej. guanetidina, metildopa, beta-bloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores directos de la renina).

Relajantes del músculo esquelético: las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético, como los derivados del curare.

Medicamentos que afectan la concentración sérica de potasio: el efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticoides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (ver "ADVERTENCIAS").

Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio: el efecto hiponatémico de los diuréticos se acentúa con la administración concomitante de drogas como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en caso de administración prolongada de estas drogas. (ver "ADVERTENCIAS").

Antidiabéticos: las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario reajustar la dosis de insulina y de antidiabéticos orales.

Glucósidos digitálicos: puede sobrevenir hipopotasemia o hipomagnesemia como efecto indeseado de una tiazida, lo cual propicia el inicio de arritmias de origen digitálico (ver "ADVERTENCIAS").

AINEs e Inhibidores selectivos de la Cox-2: la coadministración de AINEs (p. ej.: derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar la actividad diurética y antihipertensiva del componente tiazídico de Exforge® D. La hipovolemia asociada puede inducir una insuficiencia renal aguda.

Allopurinol: la administración con diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al allopurinol.

Amantadina: la administración con diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de los efectos adversos causados por la amantadina.

Agentes antineoplásicos (ej. ciclofosfamida, metrotexato): la administración con diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y aumentar sus efectos mielosupresores.

Anticolinérgicos: los anticolinérgicos (p. ej.: atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos debido aparentemente a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Por el contrario, los fármacos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.



Resinas de intercambio iónico: la absorción de diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida, se ve disminuida por colestiramina o colestipol. Sin embargo, el escalonamiento de las dosis de hidroclorotiazida y la resina tales que hidroclorotiazida se administre por lo menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas, reduciría al mínimo la interacción.

Vitamina D: la administración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento de potasio sérico.

Ciclosporina: el tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

Sales de calcio: su administración con diuréticos tiazídicos puede aumentar la reabsorción tubular de calcio, produciendo hipercalcemia.

Diazóxido: los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Metildopa: en la literatura médica se ha notificado anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: la coadministración de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos puede potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas presoras: la hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras como la noradrenalina, pero la significancia clínica de este efecto no es suficiente para impedir su uso.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Como cualquier otro fármaco que actúa directamente en el SRAA, Exforge® D no debe utilizarse en las mujeres que tengan pensado quedar embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban un medicamento con actividad en el SRAA deben comunicar a las mujeres en edad de procrear el riesgo asociado a dichos fármacos durante el embarazo.

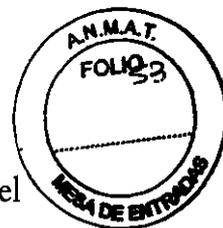
Embarazo

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, Exforge® D no debe utilizarse durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"). Habida cuenta del modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. La administración de IECAs –una clase específica de fármacos que actúan sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA) – en los dos últimos trimestres del embarazo puede lesionar al feto en desarrollo y producir su muerte. Además, en los datos retrospectivos, el uso de IECAs durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a un riesgo de anomalías congénitas. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Se han notificado abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando las gestantes ingirieron valsartan por accidente.

No hay adecuada información clínica del uso de la amlodipina en mujeres embarazadas. Estudios en animales con amlodipina han mostrado toxicidad reproductiva a una dosis 8 veces mayor a la dosis máxima recomendada en

ORIGINAL

3428



humanos de 10 mg (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se asocia con ictericia o trombocitopenia fetal o neonatal y puede asociarse con otras reacciones adversas registradas en los adultos.

En caso de embarazo durante la terapia, se debe suspender cuanto antes la administración de Exforge® D (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

Lactancia

No se sabe si el valsartan o la amlodipina pasan a la leche materna. El primero se excreta en la leche de ratas lactantes. La hidroclorotiazida pasa a la leche materna. Así pues, no se aconseja el uso de Exforge® D durante la lactancia.

Fertilidad

No hay información disponible de los efectos de amlodipina, valsartan o hidroclorotiazida sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no han mostrado efectos de amlodipina, valsartan o hidroclorotiazida en la fertilidad (ver "Datos de toxicidad preclínica").

REACCIONES ADVERSAS

El perfil toxicológico de Exforge® D se basa en los efectos observados con Exforge® D, Exforge® y los componentes individuales.

Información sobre Exforge® D

Se evaluó la inocuidad de Exforge® D en su dosis máxima de 10/320/25 mg en un estudio clínico comparativo en el que participaron 2271 pacientes, de los cuales 582 recibieron valsartan en asociación con amlodipina y HCTZ. No hubo nuevas reacciones adversas que hayan ocurrido con Exforge® D adicionalmente de aquellas conocidas con las monoterapias. No se observaron a largo plazo riesgos diferentes de los identificados con anterioridad. Por lo general, Exforge® D fue bien tolerado, con independencia del sexo, la edad o la raza. Las anomalías de laboratorio observadas con la asociación de Exforge® D fueron de escasa importancia y consecuentes con el modo de acción farmacológica de los monofármacos. La presencia de valsartan en la asociación triple o doble con HCTZ atenuó el efecto hipopotasémico de la HCTZ.

Información adicional sobre los componentes individuales

Exforge® D puede producir las mismas reacciones adversas que sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en el ensayo clínico fundamental.

Amlodipina

Dado que los ensayos clínicos con amlodipina se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, las tasas negativas experiencias observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro y, además, no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con amlodipina, con independencia de su relación causal con el medicamento de estudio:



Tabla 1 - Experiencias adversas con amlodipina

| | |
|--|--|
| Trastornos oculares | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Deterioro visual, diplopia. |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | |
| <i>Muy raras:</i> | Trombocitopenia, leucocitopenia. |
| Trastornos del sistema inmune | |
| <i>Muy raras:</i> | Reacciones alérgicas. |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | |
| <i>Muy raras:</i> | Hiperglucemia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Insomnio, cambios de humor. |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| <i>Frecuentes:</i> | Dolor de cabeza, somnolencia, mareo. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Tremor, hipoestesia, disgeusia, parestesia, síncope. |
| <i>Muy raras:</i> | Neuropatía periférica, hipertonia. |
| Trastornos cardiacos | |
| <i>Frecuentes:</i> | Palpitaciones. |
| <i>Muy raras:</i> | Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio. |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Frecuentes:</i> | Rubor. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Hipotensión. |
| <i>Muy raras:</i> | Vasculitis. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Disnea, rinitis. |
| <i>Muy raras:</i> | Tos. |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Frecuentes:</i> | Dolor abdominal, náuseas. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Vómitos, dispepsia, sequedad bucal, constipación, diarrea, |
| <i>Muy raras:</i> | Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival. |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Muy raras:</i> | Hepatitis, ictericia. |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Alopecia, hiperhidrosis, pruritus, erupción, purpura, decoloración de la piel, fotosensibilidad. |
| <i>Muy raras:</i> | Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson. |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia. |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Trastorno de la micción, nicturia, poliuria. |
| Trastornos del aparato reproductor y mamarios | |



| | |
|---|--|
| <i>Poco frecuentes:</i> | Ginecomastia, disfunción eréctil. |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración | |
| <i>Frec uentes:</i> | Edema, fatiga. |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Astenia, Dolor, malestar general, dolor en el pecho. |
| Investigaciones | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Disminución de peso, aumento de peso. |
| <i>Muy raras:</i> | Aumento enzimas hepáticas (casi siempre indicativa de colestasis). |

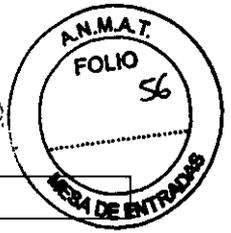
Valsartan

Reacciones adversas de los estudios clínicos, experiencia post-comercialización y los hallazgos de laboratorio en la indicación de la hipertensión se presentan en la Tabla 2 de acuerdo a la clasificación de órganos.

Para todas las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización y los resultados de laboratorio, no es posible aplicar ninguna frecuencia, y por lo tanto, se mencionan con una "frecuencia desconocida".

Tabla 2 – Reacciones adversas con valsartan

| | |
|---|---|
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Disminución de la hemoglobina y/o hematocrito, neutropenia, trombocitopenia. |
| Trastornos del sistema inmune | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Hipersensibilidad incluyendo la enfermedad del suero. |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Aumento del potasio sérico. |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Vértigo. |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Vasculitis. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Tos. |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Dolor abdominal. |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Aumento de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica. |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Angioedema, erupción, pruritus. |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Mialgia. |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Frecuencia desconocida</i> | Insuficiencia y deterioro renal, la elevación de la creatinina sérica. |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración | |



| | |
|------------------|---------|
| Poco frecuentes: | Fatiga. |
|------------------|---------|

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

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se ha prescripto durante muchos años, frecuentemente en dosis superiores a las que contiene Exforge® D. Los siguientes efectos adversos adicionales han sido identificados en pacientes tratados únicamente con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida:

Tabla 3 – Reacciones adversas con hidroclorotiazida

| | |
|---|--|
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | |
| <i>Muy frecuentes:</i> | (principalmente con dosis elevadas) hipokalemia, hiperlipidemia. |
| <i>Frecuentes:</i> | Hiponatremia, hipomagnesemia e hiperuricemia. |
| <i>Raras:</i> | Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético. |
| <i>Muy raras:</i> | Alcalosis hipoclorémica. |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | |
| <i>Muy frecuentes:</i> | Urticaria y otras formas de erupción. |
| <i>Frecuentes:</i> | Fotosensibilidad. |
| <i>Raras:</i> | Vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, como el lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo. |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Eritema multiforme. |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Frecuentes:</i> | Pérdida del apetito, náuseas y vómitos leves. |
| <i>Raras:</i> | Malestar estomacal, constipación y diarrea. |
| <i>Muy raras:</i> | Pancreatitis. |
| Trastornos hepato biliares | |
| <i>Raras:</i> | Colestasis o ictericia. |
| Trastornos vasculares | |
| <i>Frecuentes:</i> | Hipotensión ortostática, que puede agravarse por las bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes. |
| Trastornos cardiacos | |
| <i>Raras:</i> | Arritmias. |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| <i>Raras:</i> | Dolor de cabeza, mareos, trastornos en el sueño, depresión y parestesia. |
| Trastornos oculares | |
| <i>Raras:</i> | Deficiencia visual en particular en las |



| | |
|---|---|
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | primeras semanas del tratamiento. Glaucoma agudo de ángulo estrecho. |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | |
| <i>Raras:</i> | Trombocitopenia, a veces con purpura. |
| <i>Muy raras:</i> | Leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular y anemia hemolítica. |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Anemia aplástica. |
| Trastornos del aparato reproductor y mamarios | |
| <i>Frecuentes:</i> | Impotencia. |
| Trastornos del sistema inmune | |
| <i>Muy raras:</i> | Reacciones de hipersensibilidad, disnea incluyendo neumonitis y edema pulmonar. |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Insuficiencia renal aguda, trastorno renal. |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración | |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Pirexia, astenia. |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo | |
| <i>Frecuencia desconocida:</i> | Espasmos musculares. |

SOBREDOSIFICACION

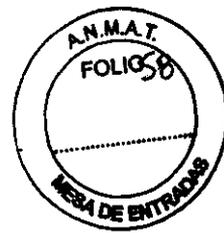
No se conocen casos de sobredosis con Exforge® D. El principal síntoma de la sobredosis de valsartan será probablemente la hipotensión pronunciada acompañada de mareo. La sobredosis de amlodipina puede provocar vasodilatación periférica excesiva y probablemente también taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada y potencialmente duradera, incluso de choque (*shock*) con desenlace mortal.

La sobredosis de amlodipina puede causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada y potencialmente prolongada, incluso estado de shock y muerte del paciente, durante el tratamiento. La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de amlodipina requiere de un soporte cardiovascular activo incluyendo el monitoreo de la función respiratoria y cardíaca, elevación de las extremidades, requerimiento de volumen circulante y control del ritmo diurético.

La administración de un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, si no está contraindicado su empleo. Si la ingestión es reciente, debe ser considerada la inducción al vómito o proceder al lavado gástrico. Se ha comprobado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión de amlodipina o en las dos horas siguientes reduce significativamente la absorción del fármaco.

No es probable que valsartan y amlodipina se eliminen por hemodiálisis; en cambio, hidroclorotiazida puede eliminarse por esa vía.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.

Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.

Si alguno de los efectos colaterales se vuelve serio, o si observa algún efecto colateral no incluido en este prospecto, infórmelo a su médico o farmacéutico.

Contenidos del prospecto para el paciente

1. Qué es Exforge® D para qué se utiliza
2. Antes de tomar Exforge® D
3. Cómo tomar Exforge® D
4. Posibles efectos secundarios

1 Qué es Exforge® D para qué se utiliza

Qué es Exforge® D

Su medicamento se denomina Exforge® D y está disponible en comprimidos recubiertos.

Exforge® D contiene tres medicamentos: amlodipina, medicamento que pertenece a la familia de los antagonistas del calcio; valsartan, que pertenece a la familia de los llamados antagonistas del receptor de angiotensina II e hidroclorotiazida, diurético perteneciente a las sulfonamidas. Los tres medicamentos contribuyen en distintas formas a controlar la hipertensión arterial.

Para qué se utiliza Exforge® D

Exforge® D se utiliza para tratar la hipertensión arterial en pacientes cuya presión arterial no es controlada en forma adecuada con una combinación de dos fármacos reductores de presión arterial, o en pacientes con fármacos antihipertensivos separados que desean tomar 1 solo comprimido con los tres componentes. Si la hipertensión arterial continúa durante un tiempo prolongado, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, lo que puede causar un accidente vascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o daño a la retina. La hipertensión arterial aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La reducción de la presión arterial hasta un nivel normal disminuye el riesgo de desarrollar estos trastornos.

ORIGINAL

3428



Cómo actúa Exforge® D

Exforge® D contiene tres medicamentos: amlodipina, bloquea los canales de calcio a nivel de vasos sanguíneos. Esto tiene un efecto relajante sobre los vasos sanguíneos. Valsartan actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia producida por el organismo que causa el estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que incrementa la presión arterial. La hidroclorotiazida reduce la cantidad de sal y agua en el organismo al aumentar el flujo de orina. Como resultado de estos tres mecanismos, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.

Si Ud. tiene alguna pregunta acerca de como actúa Exforge® D o por que este medicamento le fue prescripto, por favor consulte a su médico.

2 Antes de tomar Exforge® D

Siga atentamente todas las indicaciones de su médico. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Es posible que su médico quiera evaluar su sangre antes y a intervalos regulares durante su tratamiento para determinar los valores de potasio, magnesio, calcio, sodio, azúcar, colesterol, ácido úrico y la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Es posible que su médico también revise su función renal.

No tome Exforge® D:

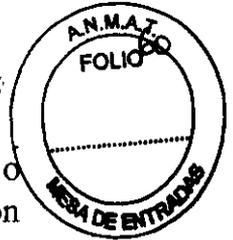
- Si es alérgico (hipersensible) a amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida o sulfonamidas o alguno de los otros ingredientes de Exforge® D incluidos en este prospecto.
- Si está embarazada o piensa quedar embarazada.
- Si no puede producir orina (anuria).

Si se encuentra en alguno de estos casos, avise a su médico sin tomar Exforge® D.

Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.

Tenga especial cuidado con Exforge® D:

- Si sufre de problemas renales o hepáticos,
- Si ya está tomando algún diurético (medicamento que aumenta la cantidad de orina producida),
- Si tiene fiebre, sarpullido facial y dolor articular, que pueden ser signos de lupus eritematoso (o historia de esta enfermedad),
- Si tiene diabetes (nivel elevado de azúcar en la sangre),
- Si le han informado que tiene un nivel elevado de colesterol o de triglicéridos en la sangre,
- Si le han informado que tiene bajos niveles de potasio o magnesio en la sangre (con o sin síntomas como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal),
- Si su médico le ha dicho que tiene niveles bajos de sodio en la sangre (con o sin síntomas como cansancio, confusión, espasmos musculares, convulsiones),



- Si le han informado que tiene un nivel elevado de calcio en la sangre (con o sin síntomas como náuseas, vómitos, constipación, dolor estomacal, micción frecuente, sed, debilidad y espasmos musculares),
- Si el médico le ha dicho que tiene niveles elevados de ácido úrico en la sangre,
- Si sufre de alergia o asma,
- Si tiene un daño en la función renal o estrechamiento o bloqueo de las arterias que suministran sangre a los riñones,
- Si sufre de episodios severos de vómito o diarrea,
- Si está tomando otros medicamentos o sustancias que incrementan los niveles de potasio en la sangre (como ciertos tipos de diuréticos, suplementos de potasio, etc.).
- Si se encuentra en período de lactancia.
- Si su médico ha diagnosticado que sufre de un estrechamiento de las válvulas cardíacas (denominada estenosis aórtica o mitral) o bien un incremento anormal del espesor del músculo cardíaco con estrechamiento (denominada cardiomiopatía hipertrófica obstructiva).
- Si alguna vez ha tenido una hinchazón, principalmente de la cara y la garganta mientras esté tomando otros medicamentos (incluyendo un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina IECA). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Exforge® D y póngase en contacto con su médico inmediatamente. Usted nunca más debe volver a tomar Exforge® D.
- Si usted está sufriendo de insuficiencia cardíaca o han sufrido un ataque al corazón. Siga con cuidado las instrucciones de su médico para la dosis inicial. Su médico también puede evaluar la función renal.

Si se encuentra en alguno de estos casos, avise a su médico antes de tomar Exforge® D.

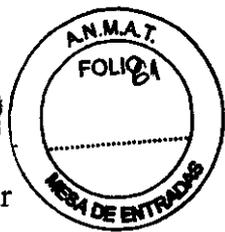
- Si experimenta mareo y/o desmayo durante el tratamiento con Exforge® D.
- Si experimenta disminución de la visión o dolor ocular. Podrían ser síntomas de un aumento de la presión en los ojos y pueden ocurrir después de horas o semanas tomando Exforge® D. Si no es tratado, puede derivar en un daño permanente a la visión.

Si tiene alguno de estos síntomas, avise a su médico a la brevedad.

Uso de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si toma o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluyendo los que ha comprado sin receta. Esto incluye en particular:

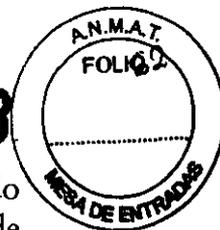
- medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio. Su médico debe chequear su nivel de potasio en sangre periódicamente.
- anfotericina, penicilina G (medicamentos usados para tratar infecciones);
- carbenoxolona (un medicamento usados para tratar la inflamación y ulceración esofágica);
- otros medicamentos usados para bajar la presión arterial;



- litio, antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos utilizados para tratar algunas afecciones psicológicas;
- antiépilépticos, como la carbamazepina (medicamentos utilizados para tratar las convulsiones);
- medicamentos usados para aliviar el dolor o la inflamación, especialmente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (Inhibidores de la COX-2); es posible que su médico también revise su función renal;
- medicamentos similares a la cortisona, esteroides;
- antiarrítmicos (medicamentos usados para tratar problemas cardíacos);
- digoxina u otros glucósidos de la digital (medicamentos usados para tratar problemas cardíacos);
- relajantes musculares (medicamentos usados durante operaciones);
- allopurinol (medicamento usado para el tratamiento de la gota);
- amantadina (medicamento utilizado para el tratamiento del Parkinson, utilizado además para prevenir ciertas enfermedades virales);
- ciertos medicamentos contra el cáncer;
- agentes anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar diversos trastornos, como contracciones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como auxiliar en la anestesia);
- ciclosporina (medicamento utilizado en trasplante para prevenir el rechazo del órgano o para otras afecciones, por ejemplo: Artritis reumatoide o dermatitis atópica);
- insulina o antidiabéticos orales (medicamentos usados para tratar los niveles elevados de azúcar en sangre);
- colestiramina, colestipol u otras resinas (medicamentos utilizados principalmente para tratar niveles elevados de lípidos en la sangre);
- vitamina D y sales de calcio;
- aminos presoras como la noradrenalina (medicamentos que elevan la presión arterial);
- barbitúricos, narcóticos (medicamentos con propiedades inductoras de sueño) y alcohol.

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento que puede alterar la cantidad de amlodipina en su cuerpo, en particular:

- Medicamentos utilizados para tratar y/o prevenir infecciones fúngicas en la piel (tales como ketoconazol, itraconazol).
- Medicamentos utilizados para el tratamiento del SIDA o infecciones con HIV (tales como ritonavir, indinavir).
- Medicamentos empleados para el tratamiento de infecciones por bacterias (tales como claritromicina, telitromicina).
- Simvastatina (medicamento indicado para controlar los niveles elevado de colesterol).



Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento que puede cambiar la cantidad de valsartan en su cuerpo, especialmente:

- Algunos antibióticos (familia de la rifampicina), medicamentos utilizados para evitar el rechazo del órgano trasplantado (ciclosporina) o medicamentos antirretrovirales utilizados para el tratamiento del HIV/SIDA o infecciones con HIV (ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar el efecto del valsartan.

Uso de Exforge® D con alimentos y bebidas

Puede tomar Exforge® D con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No existen recomendaciones especiales de dosificación para pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

El uso de Exforge® D en niños no está recomendado.

Embarazo y lactancia

No tome Exforge® D si está embarazada o planea quedar embarazada. El uso durante el embarazo puede causar un daño severo al niño en gestación. Es importante ver al médico de inmediato si piensa que puede haber quedado embarazada o planifica quedar embarazada.

Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar Exforge® D durante el embarazo.

Lactancia

Avise a su médico si se encuentra en período de lactancia. No se recomienda el tratamiento con Exforge® D durante la lactancia.

Conducción y uso de maquinaria

Al igual que muchos otros medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial, Exforge® D puede causar mareo y afectar la concentración en algunos casos. Por lo tanto, antes de conducir un vehículo, utilizar maquinaria o hacer cosas que requieren concentración, asegúrese de saber cómo reaccionar a los efectos de Exforge® D.

3 Cómo tomar Exforge® D

Siga atentamente las instrucciones de su médico. No exceda la dosis recomendada.

Exforge® D sólo es para uso oral.

Cantidad de Exforge® D a tomar

Su médico le dirá exactamente la cantidad de comprimidos de Exforge® D que debe tomar.

ORIGINAL

3428



Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico podría sugerir una dosis mayor o menor.

La dosis recomendada de Exforge® D es 1 comprimido recubierto al día.

Cuándo tomar Exforge® D

Tome Exforge® D a la misma hora todos los días, lo que ayudará a que recuerde cuándo tomar su medicamento.

Cómo tomar Exforge® D

Exforge® D se puede tomar con o sin alimentos. Trague los comprimidos con un vaso de agua.

Cuánto tiempo tomar Exforge® D

Continúe tomando Exforge® D mientras su médico se lo indique.

Si tiene consultas respecto a cuánto tiempo tomar Exforge® D, consulte con su médico o farmacéutico.

Si toma más Exforge® D del indicado

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de Exforge® D, avise a su médico de inmediato.

Si olvida tomar Exforge® D

Es recomendable tomar el medicamento a la misma hora cada día, de preferencia en la mañana. Si olvida tomar Exforge® D, hágalo apenas lo recuerde y luego tome la dosis siguiente a la hora habitual. Sin embargo, si está muy próxima la hora de la dosis siguiente, salte la dosis que olvidó. No tome una dosis doble para compensar el comprimido olvidado.

Si suspende el uso de Exforge® D

La suspensión de su tratamiento con Exforge® D podría causar el agravamiento de la enfermedad. No suspenda la toma de su medicamento, a menos que se lo indique su médico.

4 Posibles efectos secundarios

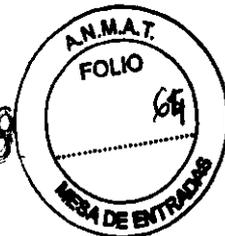
Como todos los medicamentos, los pacientes tratados con Exforge® D pueden experimentar efectos secundarios, aunque no afecten a todas las personas.

Amlodipina

Algunos efectos secundarios pueden ser serios

Si Ud. experimenta:

- Sangrado espontáneo o hematomas (posible síntomas de trombocitopenia); fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (posible síntomas de leucocitopenia);
- sensación de entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies (posible síntomas de neuropatía periférica);



- latidos irregulares del corazón (posible síntomas de fibrilación auricular);
- latido lento del corazón (posible síntomas de bradicardia);
- dolor en el pecho repentino y opresivo (posible síntomas de infarto de miocardio); erupción, fiebre, picazón (posible síntomas de vasculitis);
- dolor agudo a la altura de la boca del estómago (posible síntomas de pancreatitis);
- piel y ojos amarillentos, náuseas, pérdida del apetito, orina de color claro (posible síntomas de hepatitis);
- hinchazón principalmente de la cara y la garganta (posible síntomas de angioedema);
- erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel (posible síntomas de eritema multiforme);
- erupción, enrojecimiento de la piel, formación de ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (posibles síntomas de Síndrome de Steven-Johnson).

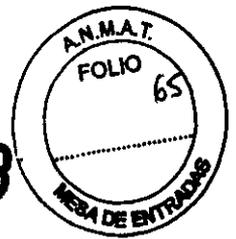
Si Ud. Padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico de inmediato.

Algunos efectos secundarios son frecuentes (*afectan como mucho a 1 de cada 10 en 100 pacientes*):

- Palpitaciones.
- Sofocación (rubor).
- Dolor abdominal.
- Náuseas.
- Hinchazón (edema).
- Cansancio (fatiga).

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes (*afectan como mucho a 1 de cada 10 en 1000 pacientes*):

- Insomnio.
- Cambios de humor incluyendo ansiedad.
- Temblores (tremor),
- Disminución de la sensibilidad en la piel (hipoaestesia),
- Alteraciones en el sentido del gusto (disgeusia),
- Hormigueo o entumecimiento (parestesia),
- Pérdida súbita de la conciencia (síncope)
- Trastornos visuales (deterioro visual)
- Visión doble (diplopía)
- Ruidos en los oídos, zumbidos (tinnitus)
- Mareos, desvanecimiento (hipotensión)
- Dificultad para respirar, disnea.
- Flujo o congestión nasal, estornudos (rinitis).
- Vómitos.
- Molestias en el estómago después de las comidas (dispepsia).



- Sequedad bucal.
- Constipación.
- Diarrea.
- Caída del cabello (alopecia).
- Sudor excesivo (hiperhidrosis).
- Picazón (prurito).
- Erupción.
- Manchas en la piel de color púrpura (purpura).
- Decoloración de la piel.
- Aumento de la sensibilidad de la piel al sol (fotosensibilidad).
- Dolor de espalda.
- Espasmos musculares.
- Dolor muscular (mialgia).
- Dolor en las articulaciones (artralgia).
- Trastornos al tragar.
- Necesidad de levantarse a la noche para orinar (nicturia).
- Necesidad frecuente de orinar (poliuria)
- Aumento de las mamas en los hombres (ginecomastia).
- Incapacidad de lograr o mantener una erección (disfunción eréctil).
- Debilidad (astenia).
- Dolor.
- Sensación de malestar general (malestar general).
- Dolor de pecho.
- Aumento de peso.
- Pérdida de peso.

Algunos efectos secundarios son muy raros (*afectan como mucho a 1 de cada 10000 pacientes*):

- Altos niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia).
- Pobre control de los movimientos (hipertonía).
- Latidos irregulares del corazón (arritmia).
- Pulso cardíaco rápido (taquicardia ventricular).
- Tos.
- Dolor de estomago, nauseas (gastritis).
- Sangrado, agrandamiento o sensibilidad de las encías (hiperplasia gingival).
- Ojos y piel amarillentos (ictericia).
- Aumento de la enzima hepática (mayormente consistente con colestasis).

Si alguno de éstos afecta a Ud. severamente, dígaselo a su médico.

Valsartan

Algunos efectos secundarios pueden ser serios (*frecuencia desconocida: frecuencia que no puede ser estimada desde la información disponible*)

Ud. puede experimentar síntomas de angioedema (una reacción alérgica), tales como:

- hinchazón de la cara, lengua o garganta,
- dificultad para tragar,
- urticaria y dificultad para respirar.

Si Ud. padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico de inmediato.

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes (*afectan como mucho a 1 de cada 10 en 1000 pacientes*):

- sensación de giros (vértigo),
- tos,
- dolor abdominal,
- cansancio.

También se reportó (*frecuencia desconocida*: frecuencia que no puede ser estimada desde la información disponible)

- Reacción alérgica con síntomas como erupción cutánea, picazón, mareos, inflamación de la cara o los labios o la lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar (los posibles síntomas de angioedema) - (ver también "Algunos efectos secundarios pueden ser graves" en la lista anterior).
- Disminución de la función renal (posibles síntomas de la insuficiencia renal) y disminución severa del ritmo diurético (posibles síntomas de la insuficiencia renal aguda).
- Erupción cutánea, picazón, junto con algunos de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor en las articulaciones, dolor muscular, inflamación de los ganglios linfáticos y/o similares a la gripe (posibles síntomas de la enfermedad del suero).
- Manchas rojo-púrpura, fiebre, picazón (posibles síntomas de inflamación de los vasos sanguíneos, también llamada vasculitis).
- Sangrado o hematomas inusuales (posibles síntomas de la trombocitopenia).
- Dolor muscular (mialgia).
- Fiebre, dolor de garganta o la boca debido a infecciones de las úlceras (posibles síntomas de bajo nivel de glóbulos blancos también llamado neutropenia)
- Disminución del nivel de hemoglobina y del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que puede, en casos severos, llevar a la anemia).
- Aumento de los valores de la función hepática (que puede indicar daño hepático), incluyendo un aumento de la bilirrubina en la sangre (que puede, en casos graves, pueden ocasionar piel y ojos amarillos).
- Aumento del nivel de creatinina sérica (que puede indicar la función renal anormal).
- Aumento del nivel de potasio en la sangre (que, en casos severos, puede provocar espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).

Los siguientes efectos también se han observado durante los ensayos clínicos con valsartan, sin posibilidad de determinar si son causados por la droga u otras causas: dolor de espalda, cambios en la libido, inflamación de los senos,

ORIGINAL

3428



insomnio, dolor en las articulaciones, faringitis, secreción o congestión nasal, hinchazón de las manos, tobillos o pies, infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones virales.

Si Ud. padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico.

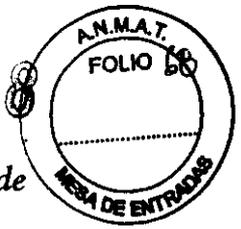
Hidroclorotiazida

Algunos efectos secundarios pueden ser serios

Si Ud. experimenta:

- erupción cutánea con o sin dificultades en la respiración (posibles signos de reacciones de hipersensibilidad),
- erupción facial, dolor articular, trastorno muscular, fiebre (posibles signos de lupus eritematoso sistémico),
- erupción cutánea, rojo, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (posibles signos de necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme),
- erupción cutánea, manchas rojo púrpura, fiebre, picazón (posibles signos de vasculitis necrotizante).
- cansancio o debilidad inusual, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (posibles signos de hipokalemia),
- cansancio inusual, confusión, contracciones musculares o convulsiones (posibles signos de hiponatremia).
- confusión, cansancio, calambres musculares y espasmos, respiración rápida (posibles signos de la alcalosis hipoclorémica),
- trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, orina frecuente, sed, debilidad muscular y espasmos (posibles signos de hipercalcemia),
- dolor intenso parte superior del estómago (posibles signos de pancreatitis),
- vómitos severos o persistentes o diarrea,
- latidos cardiacos irregulares (posibles signos de arritmia),
- manchas de la piel de color púrpura (posibles signos de trombocitopenia, púrpura),
- fiebre, dolor de garganta, infecciones más frecuentes (posibles signos de agranulocitosis)
- fiebre, dolor de garganta o la boca debido a infecciones de las úlceras (posibles signos de leucopenia)
- debilidad, infecciones frecuentes y hematomas (posibles signos de pancitopenia, depresión de la médula ósea)
- palidez, cansancio, dificultad para respirar, orina oscura (posibles signos de anemia hemolítica),
- Disminución grave de la producción de orina (posibles signos de trastorno renal o insuficiencia renal),
- disminución de la visión o dolor en los ojos debido a alta presión (posibles signos de infección aguda glaucoma de ángulo cerrado).

Si Ud. padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico de inmediato.



Algunos efectos secundarios son muy comunes (*afectan como mucho a 1 de cada 10 pacientes*):

- Altos niveles de lípidos en la sangre (hiperlipidemia)

Si Ud. padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico.

Algunos efectos secundarios son muy comunes (*afectan como mucho 1 a 10 de cada 100 pacientes*):

- Niveles bajos de magnesio en su sangre (hipomagnesemia).
- Altos niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia).
- Erupción cutánea con picazón u otras formas de erupción cutánea (urticaria).
- Disminución del apetito, náuseas y vómitos leves.
- Mareos, desmayos al ponerse de pie (hipotensión ortostática).
- Incapacidad de lograr o mantener una erección (impotencia).

Si Ud. padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico.

Algunos efectos secundarios son raros (*afectan como mucho a 1 de 10 de cada 10000 pacientes*):

- Niveles elevados de azúcar en la sangre o en la orina (hiperglucemia, glucosuria)
- Aumento de la sensibilidad de la piel al sol (fotosensibilidad)
- Malestar abdominal, estreñimiento o diarrea
- Ojos y piel amarillentos (colestasis o ictericia)
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Trastornos del sueño
- Depresión
- Sensación de hormigueo o entumecimiento (parestesia)
- Trastorno de la vista (discapacidad visual)

Si Ud. padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico.

Otros efectos secundarios de reporte espontáneo:

- Espasmos musculares,
- Fiebre (pirexia),
- Debilidad (astenia).

Si Ud. padece alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico de inmediato.

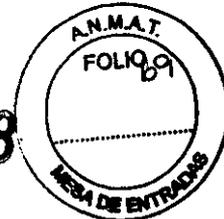
Si observa algún otro efecto no mencionado en este folleto, por favor infórmelo a su médico o farmacéutico.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

ORIGINAL

3428



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 25°C y proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.293

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Stein - Suiza.

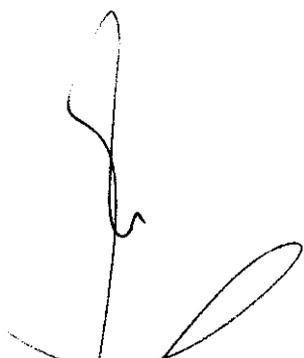
Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

CDS: 11.01.2012



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575 - 34 -
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada