



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 6111

BUENOS AIRES, 08 SEP 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012575-11-6 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 5/160/12,5 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 5/160/25 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/160/12,5 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/160/25 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/320/25 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo las concentraciones de AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg, VALSARTAN 160

47



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6111**

mg e HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg para el producto EXFORGE D 5/160/12,5 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg, VALSARTAN 160 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 5/160/25 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 160 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg para el producto EXFORGE D 10/160/12,5 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 160 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 10/160/25 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 320 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 10/320/25 mg, aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad 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 231 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 6111

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 5/160/12,5 mg /  
AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA;  
EXFORGE D 5/160/25 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN -  
HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/160/12,5 mg / AMLODIPINA (COMO  
BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/160/25  
mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN -  
HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/320/25 mg / AMLODIPINA (COMO  
BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y  
concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo las  
concentraciones de AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg, VALSARTAN 160  
mg e HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg para el producto EXFORGE D



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **6111**

5/160/12,5 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg, VALSARTAN 160 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 5/160/25 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 160 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg para el producto EXFORGE D 10/160/12,5 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 160 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 10/160/25 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 320 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 10/320/25 mg, aprobada por Certificado Nº 55.293 y Disposición Nº 6334/09, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 27 a 107.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6334/09 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 53, 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; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 6111

notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012575-11-6

DISPOSICIÓN N°

nc

6111

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

n)





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

## ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6.1.1.1**..... 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 5/160/12,5 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 5/160/25 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/160/12,5 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/160/25 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA; EXFORGE D 10/320/25 mg / AMLODIPINA (COMO BESILATO) - VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo las concentraciones de AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg, VALSARTAN 160 mg e HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg para el producto EXFORGE D 5/160/12,5 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg, VALSARTAN 160 mg



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

e HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 5/160/25 mg;  
AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 160 mg e  
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg para el producto EXFORGE D 10/160/12,5  
mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 160 mg e  
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 10/160/25 mg;  
AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg, VALSARTAN 320 mg e  
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg para el producto EXFORGE D 10/320/25 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° 6334/09.-	Prospectos de fs. 27 a 107, corresponde desglosar de fs. 27 a 53.-

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

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

08 SEP 2011

Expediente N° 1-0047-0000-012575-11-6

DISPOSICIÓN N° 6111

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

ORIGINAL  
6 1 1 1

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.



## ACCION TERAPEUTICA

Valsartan: Antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> 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 "POSOLÓGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

### Acción farmacológica

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: la amlodipina pertenece a la clase de los antagonistas del calcio, el valsartan a la de los antagonistas de la angiotensina II y la 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

La amlodipina inhibe el ingreso transmembranario de iones de calcio al interior del músculo liso vascular y cardíaco. La actividad antihipertensiva de la 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 la 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, la 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 inótropro negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, ni con betabloqueantes a seres humanos.

La 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.

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

### Valsartan

El 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  $AT_1$ . El 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).

El 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 ( $p < 0,05$ ). El 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

6111

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

Se ha visto que el 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 el 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, probablemente al competir por el sitio del Cl<sup>-</sup>, 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.

#### 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.

### Farmacocinética

#### 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:** una gran proporción de amlodipina (cerca del 90%) se convierte en metabolitos inactivos en el hígado, de los cuales el 60% se elimina en la orina junto con el 10% del compuesto original.

**Excreción:** la 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.

#### Valsartán

**Absorción:** el 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% y su cinética de disminución es multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1h$  y  $t_{1/2\beta}$  de 9 horas aproximadamente). 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 el 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. El valsartan se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94% al 97%), sobre todo a la albúmina.

**Biotransformación:** el 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.

**Excreción:** el 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 ( $T_{m\acute{a}x}$  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. La hidroclorotiazida circulante se fija a proteínas séricas (entre el 40% y el 70%), especialmente a la albúmina. La hidroclorotiazida se acumula asimismo en los eritrocitos alrededor de tres veces más que en el plasma.

**Biotransformación:** la hidroclorotiazida se elimina principalmente como fármaco inalterado.

**Excreción:** La 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.

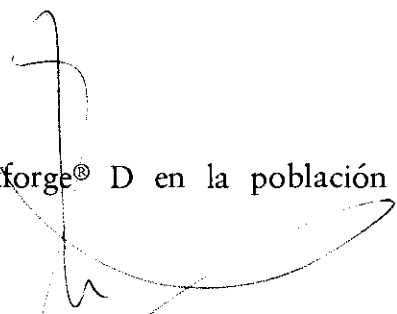
**Poblaciones especiales**

**Pediátrica**

No se dispone de datos farmacocinéticos de Exforge® D en la población pediátrica.

49

7

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

0111

### Ancianos

La amlodipina alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente al mismo tiempo en los pacientes ancianos y jóvenes. En los ancianos, la depuración de amlodipina tiende a decaer y ello aumenta el ABC y la vida media de eliminación.

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.

### 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 insuficiencia hepática 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

Los varios estudios preclínicos de toxicidad realizados en diferentes especies de animales con la amlodipina, el valsartan, la hidroclorotiazida o las asociaciones de valsartan/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartan y amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida (Exforge® D) no arrojaron indicios de toxicidad general ni de toxicidad en órganos específicos que impidiesen el desarrollo de Exforge® D para uso clínico en el ser humano. En los estudios preclínicos de toxicidad en ratas a las que se administró

6111

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. De todos modos, los estudios de mutagenia o carcinogenia realizados con la amlodipina, el valsartan y la hidroclorotiazida por separado han dado resultados negativos.

### 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.

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

#### *Ancianos*

No es necesario ajustar la dosis inicial en estos pacientes (ver "Farmacocinética").

#### *Niños y adolescentes (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*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. 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 "Farmacocinética"). 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, aún en pacientes con FG<30 mL/min.

#### **Insuficiencia hepática**

Se recomienda precaución cuando se administre Exforge® D a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (ver "ADVERTENCIAS"). Debido a la hidroclorotiazida y a la amlodipina, Exforge® D debería utilizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "ADVERTENCIAS").

### **CONTRAINDICACIONES**

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

Exforge® D está contraindicado en el embarazo (ver "Embarazo y Lactancia"). Debido a la hidroclorotiazida, Exforge® D está contraindicado en pacientes con anuria.

### **ADVERTENCIAS**

#### **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.

#### **Retirada de betabloqueantes**

Exforge® D no contiene betabloqueantes y, por consiguiente, no ofrece protección alguna contra los peligros de la retirada brusca de un betabloqueante; la dosis de betabloqueante se debe retirar de forma gradual.

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



### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Exforge® D en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ( $FG \geq 30$  mL/min). 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/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Farmacocinética").

### Estenosis de la arteria renal

No se tienen datos sobre el uso de Exforge® D en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o con estenosis en un riñón solitario.

### Trasplante de riñón

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

### Insuficiencia hepática

El valsartan se elimina principalmente inalterado por vía biliar, en cambio la amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado. En consecuencia, se debe tener un especial cuidado a la hora de administrar Exforge® D a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares. Debido a la hidroclorotiazida y a la amlodipina, se recomienda administrar Exforge® D con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Farmacocinética").

### 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 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  $\geq 12$  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.

5 11 97

### 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*

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*

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

*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.

9

S

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

### *Hidroclorotiazida*

*Litio:* se han descrito 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 valsartán 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, hiperideno) 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.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada

*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.

## Embarazo y Lactancia

### Embarazo

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

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.

## 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.

## Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. A la hora de conducir vehículos o de utilizar máquinas se debe tener en cuenta la posibilidad de mareo o fatiga.

## REACCIONES ADVERSAS

El perfil toxicológico de Exforge® D se basa en los efectos observados con Exforge® D, Exforge® (amlodipina y valsartan) 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. La triterapia no produjo acontecimientos nuevos ni inesperados en comparación con los efectos conocidos de los componentes en monoterapia. 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.

Los acontecimientos adversos más frecuentemente referidos en dicho estudio (incidencia superior al 2% en el grupo que recibió la asociación triple), con independencia de su relación causal con el fármaco investigado, se presentan en la tabla 1, por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1

	Valsartan/HCTZ/ amlodipina %	Valsartan /HCTZ %	Valsartan/ amlodipina %	HCTZ/amlodipina %
Mareo	7,7	7,0	2,3	3,9
Edema periférico	4,5	0,9	8,5	8,9
Cefalea	4,3	5,4	4,9	7,0
Dispepsia	2,2	0,9	1,1	0,4
Fatiga	2,2	2,7	2,1	1,4
Espasmo muscular	2,2	1,2	1,2	0,9
Dolor de espalda	2,1	2,3	0,9	2,1
Rinofaringitis	2,1	2,3	2,3	2,1
Náuseas	2,1	1,3	1,8	2,1

### Información sobre Exforge®

La inocuidad de Exforge® fue evaluada en cinco estudios clínicos comparativos en los que participaron 5175 pacientes, de los cuales 2613 recibieron valsartan asociado con amlodipina.

Las reacciones adversas (tabla 2) observadas en el programa clínico de Exforge® se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes, usando la siguiente convención: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *infrecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *raras* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *muy raras* ( $< 1/10000$ ), incluidas las notificaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Frecuente:</i>	Rinofaringitis, gripe
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
<i>Raro:</i>	Hipersensibilidad
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Raro:</i>	Trastornos visuales
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Raro:</i>	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Frecuente:</i>	Cefalea
<i>Infrecuente:</i>	Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Vértigo
<i>Raro:</i>	Acúfenos
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Taquicardia, palpitaciones
<i>Raro:</i>	Síncope
<b>Trastornos vasculares</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Hipotensión ortostática
<i>Raro:</i>	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Tos, dolor laringofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Diarrea, náuseas, abdominalgia, estreñimiento, xerostomía
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Exantema, eritema
<i>Raro:</i>	Hiperhidrosis, exantema, prurito
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Hinchazón articular, dolor de espalda, artralgia
<i>Raro:</i>	Espasmos musculares, sensación de pesadez

**Trastornos renales y urinarios***Raro:* Polaquiuria, poliuria**Trastornos del aparato reproductor y mamarios***Raro:* Disfunción eréctil**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración***Frecuente:* Edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, sofoco**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***

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

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron los vómitos.

Los acontecimientos adversos menos frecuentes fueron: alopecia, trastorno del hábito evacuatorio, dispepsia, disnea, rinitis, gastritis, hiperplasia gingival, ginecomastia, hiperglucemia, impotencia, polaquiuria, leucopenia, malestar general, alteraciones del humor, mialgia, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, trombocitopenia, vasculitis, angioedema y eritema multiforme.

En un estudio de larga duración controlado con placebo (PRAISE-2) de administración de amlodipina a pacientes con insuficiencia cardíaca (grados III y IV de la NYHA) de origen no isquémico, la amlodipina se asoció con un mayor número de comunicaciones de edema pulmonar, pese a que no había ninguna diferencia significativa en la frecuencia de agravación de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Riesgo de infarto de miocardio o de aumento de angina de pecho: en algunas ocasiones se han observado anginas de pecho o infartos de miocardio con mayor frecuencia o de una acrecentada duración o gravedad al comienzo del tratamiento con un antagonista del calcio o en el momento de aumentar la dosificación, especialmente en aquellos pacientes que padecían una arteriopatía coronaria grave. También se han registrado arritmias (taquicardia ventricular y fibrilación auricular, por ejemplo) con los antagonistas del calcio. Puede que estos acontecimientos no sean distinguibles de la evolución natural de la enfermedad subyacente.

***Valsartan***

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con valsartan, en la indicación de hipertensión, con independencia de su relación causal con el fármaco de estudio:

Infecciones víricas, infecciones en vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, neutrocitopenia e insomnio.

En contados casos, el valsartan puede asociarse con disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito. En los ensayos clínicos comparativos, el 0,8% y el 0,4% de los pacientes que recibieron valsartan experimentaron disminuciones



significativas (>20%) del hematocrito y la hemoglobina, respectivamente. A título comparativo, el 0,1% de los pacientes que recibieron placebo experimentó disminuciones notorias tanto del hematocrito como de la hemoglobina.

Se observó neutrocitopenia en el 1,9% de los pacientes tratados con valsartan, frente al 1,6% de los pacientes tratados con un IECA.

En pacientes con insuficiencia cardíaca hubo aumentos de creatinina de más del 50% en el 3,9% de los pacientes tratados con valsartan, frente al 0,9% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes con infarto de miocardio previo se observaron cifras de creatinina sérica dos veces mayores en el 4,2% de los que recibieron valsartan y en el 3,4% de los tratados con captopril.

En pacientes con insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de potasio sérico de más del 20% en el 10% de los pacientes tratados con valsartan, frente al 5,1% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes con insuficiencia cardíaca se observaron aumentos de nitrógeno ureico en sangre de más del 50% en el 16,6% de los pacientes tratados con valsartan, frente al 6,3% de los pacientes tratados con placebo.

#### ***Asociación de valsartan e HCTZ (Diovan® D)***

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados con la asociación de valsartan e hidroclorotiazida: infección en vías respiratorias altas, dolor abdominal (cuadrante superior), artritis, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, disnea, gastroenteritis, hipoestesia, hipopotasemia, insomnio, distensión muscular, congestión nasal, dolor de cuello, otitis media, dolor en las extremidades, fiebre, congestión sinusal, sinusitis, esguince de ligamentos, infección de vías urinarias, infección vírica, vista borrosa, angioedema, enfermedad del suero, vasculitis, insuficiencia renal, mialgia, disminución del potasio sérico, aumento de creatinina y del nitrógeno ureico sanguíneo. Asimismo se han registrado numerosos casos de edema pulmonar atribuido a la hidroclorotiazida, con infiltración de granulocitos y sedimentación de IgG en membranas alveolares. El edema pulmonar no cardiogénico puede ser una reacción idiosincrásica rara a la hidroclorotiazida mediada por el sistema inmunitario.

#### ***Hidroclorotiazida***

La hidroclorotiazida se ha prescrito 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:

*Muy frecuentes:* principalmente con dosis elevadas, hipokalemia, hiperlipidemia.

*Frecuentes:* hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, urticaria y otras formas de exantema, falta de apetito, náuseas y vómitos leves, hipotensión ortostática, que puede agravarse con bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes, e impotencia.

*Raras:* hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria, y empeoramiento del estado metabólico diabético, reacción de fotosensibilidad, malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, colestasis o ictericia, arritmias, cefalea, mareo, trastorno

del sueño, depresión, parestesia, trastornos visuales, trombocitopenia, a veces con púrpura.

*Muy raras:* alcalosis hipoclorémica, vasculitis necrosante, necrósis epidémica tóxica, reacciones parecidas al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, disnea incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en base a notificaciones durante la etapa de post-comercialización. Dado que la notificación de estas reacciones es voluntaria, y que se basa en una población de tamaño incierto, no siempre es posible efectuar una estimación de su frecuencia. Por lo tanto, se les ha asignado una frecuencia "desconocida".

*Frecuencia "desconocida":* insuficiencia renal aguda, trastornos renales, anemia aplásica, eritema multiforme, fiebre, espasmos musculares, astenia, glaucoma agudo de ángulo estrecho.

### 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.

Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión o en las dos horas posteriores a la ingestión de amlodipina reduce significativamente la absorción de este fármaco. La hipotensión clínicamente significativa por sobredosis de Exforge® D exige un apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización asidua de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina. La administración de un vasoconstrictor, si no está contraindicada, puede ayudar a restaurar el tono vascular y la tensión arterial. El gluconato de calcio intravenoso puede contribuir a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

No es probable que el valsartan y la amlodipina se eliminen por hemodiálisis; en cambio, la 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 grave, 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. Efectos colaterales posibles

## 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.

### 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.

## 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,

3 1 1 1

- Si está tomando otros fármacos o sustancias que incrementan los niveles de potasio en la sangre (como ciertos tipos de diuréticos, suplementos de potasio, etc.).
- Si toma en la actualidad fármacos denominados betabloqueantes. Su médico le recomendará la reducción gradual de la dosis.
- 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 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;
- 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;
- antiepilépticos, 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);

9

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

- 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;
- aminas presoras como la noradrenalina (medicamentos que elevan la presión arterial);
- barbitúricos, narcóticos (medicamentos con propiedades inductoras de sueño) y alcohol.

#### 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 mujeres fértiles

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

Awise 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

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

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 Efectos colaterales posibles

Al igual que todos los medicamentos, Exforge® D puede causar efectos colaterales, aunque no afecten a todas las personas.

Algunos efectos colaterales pueden ser graves

*Raros (afectan a menos de 1 por cada 1000 pacientes):*

Reacción alérgica con síntomas como sarpullido, picazón, inflamación de cara o labios o lengua, problemas para respirar o tragar, mareo; presión arterial baja con síntomas como mareo, vértigo; pérdida súbita de la conciencia.

Si experimenta alguno de estos efectos, avise a su médico de inmediato.

Otros efectos colaterales posibles son

*Comunes (afectan a menos de 1 por cada 10 pacientes):*

Síntomas similares a la gripe; congestión nasal, dolor de garganta y molestias al tragar; dolor de cabeza; inflamación de brazos, manos, piernas, tobillos o pies; cansancio; enrojecimiento y sensación de calor en la cara y/o cuello; debilidad, malestar estomacal después de comer.

*Poco comunes (afectan a menos de 1 por cada 100 pacientes):*

Mareo, náusea y dolor abdominal; sequedad bucal; somnolencia, hormigueo o adormecimiento de manos o pies; vértigo; latido cardíaco rápido incluyendo palpitaciones; desmayo al ponerse de pie; tos; diarrea; constipación; sarpullido, enrojecimiento de la piel; inflamación de articulaciones, dolor de espalda; dolor articular.

*Raros (afectan a menos de 1 por cada 1000 pacientes):*

Alteración visual, ansiedad; zumbido de oídos; aumento en la cantidad de orina o mayor sensación de urgencia por orinar; incapacidad para lograr o mantener una erección; sensación de pesadez; sudoración excesiva; sarpullido generalizado; picazón; espasmo muscular.

Si alguno de estos problemas lo afecta en forma severa, avise a su médico.

Aunque no se observa con Exforge® D, los siguientes efectos indeseables adicionales, posiblemente graves, han sido informados con otros productos que contienen amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida, solos o en combinación:

### *Amlodipina*

Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (síntomas de un nivel bajo de glóbulos blancos, también llamado leucopenia); sensación de adormecimiento u hormigueo en dedos de manos y pies (posibles signos de neuropatía periférica); dolor abdominal con náusea, vómito o fiebre (posibles signos de pancreatitis); color amarillo en ojos y piel; náusea, pérdida del apetito, orina de color claro (posibles signos de hepatitis), sangrado inusual o hematomas (posibles signos de trombocitopenia); sarpullido, manchas de color



rojo púrpura, picazón con fiebre (posibles signos de inflamación de vasos sanguíneos, también llamado vasculitis); inflamación principalmente de cara y garganta (posibles signos de angioedema); sarpullido, enrojecimiento de la piel, formación de ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel (posibles signos de eritema multiforme), dolor torácico opresivo (signo de infarto de miocardio o exacerbación de angina), latido cardíaco irregular (signo de arritmia).

### *Valsartan*

Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (síntomas de nivel bajo de glóbulos blancos, también llamado neutropenia).

### *Hidroclorotiazida*

Latido cardíaco irregular (signo de arritmia), inflamación de vasos con o sin dolor (signo de vasculitis necrotizante); sarpullido, enrojecimiento de la piel, ampollas en labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (posibles signos de necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme); sarpullido facial, trastorno muscular con dolor articular, fiebre (posibles signos de lupus eritematoso o reactivación del lupus eritematoso); dolor abdominal con náusea, vómito o fiebre (signo de pancreatitis); fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (síntomas de nivel bajo de glóbulos blancos, también llamado leucopenia); fiebre, inflamación de garganta, infecciones más frecuentes (posibles signos de falta de glóbulos blancos, también llamado agranulocitosis); debilidad, hematomas e infecciones frecuentes (posibles signos de falta de células sanguíneas, también denominado pancitopenia); piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (posibles signos de nivel bajo de glóbulos rojos, también llamado anemia hemolítica); respiración corta y superficial que incluye fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancia y sensación de ahogo (posibles signos de distrés respiratorio, neumonitis, edema pulmonar), disminución de la visión o dolor ocular debido a la presión elevada (posibles signos de glaucoma de ángulo estrecho), fuerte disminución en la producción de orina (posibles signos de trastorno o insuficiencia renal).

Otros posibles efectos secundarios según informes espontáneos: espasmo muscular, fiebre (pirexia), debilidad (astenia).

### *Combinación de Valsartan/HCTZ*

Falta de aliento (posible signo de edema pulmonar y edema pulmonar no cardiogénico); sarpullido, manchas de color rojo púrpura, fiebre, picazón (posibles signos de vasculitis), inflamación principalmente de cara y garganta (posibles signos de angioedema), producción de orina muy disminuida (signo de daño renal), debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (posibles signos de hipocalcemia), sarpullido con o sin picazón, junto con algunos de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor articular, dolor muscular, nódulos linfáticos inflamados y/o síntomas similares a la gripe (posibles signos de enfermedad del suero), tos con flema, dolor torácico, fiebre (posibles signos de bronquitis).

Si experimenta alguno de estos efectos, avise 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.

#### 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: 20/05/2011