

Departamento de Registro Farmacéutico

EXFORGE® D

(amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida)

5 /160/ 12,5 mg, 10/160/12,5 mg, 5/160/25 mg,
10/160/25 mg y 10/320 /25 mg, comprimidos recubiertos

Folleto Información Profesional

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

28 SEP 2009

Nº Ref. RF 120232/08
Nº Registro: F-17-755/09
Firma Profesional: 

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Exforge[®] HCT

Asociación de un antagonista de la angiotensina II (valsartán), un derivado dihidropiridínico (amlodipino) y un diurético tiazídico (HCTZ).

COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

Principios activos:

Amlodipino, besilato de: 3-etil, 5-metil(±)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(*o*-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarboxilato, monobencenosulfonato.

Valsartán: *N*-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)bencil]-*N*-valeril-L-valina.

Hidroclorotiazida: 6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido.

Se dispone de cinco dosis farmacéuticas. Un comprimido de Exforge D contiene:

- 5 mg de amlodipino (como besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- 10 mg de amlodipino (como besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- 5 mg de amlodipino (como besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.
- 10 mg de amlodipino (como besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.
- 10 mg de amlodipino (como besilato), 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Los excipientes se detallan en el apartado EXCIPIENTES.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas pueden no estén disponibles en todos los países.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de la hipertensión idiopática.

Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es un comprimido diario (las cinco dosis farmacéuticas se especifican en el apartado COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA)

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 valsartán, amlodipino 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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 vaso de agua.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis inicial en estos pacientes (véase el apartado 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 o hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, pero se debe ejercer cautela cuando se administre Exforge D a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). Debido a la hidroclorotiazida, no se recomienda Exforge D en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) ni en pacientes con insuficiencia hepática grave (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y FARMACOCINÉTICA).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al amlodipino, el valsartán, la HCTZ, otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.

Exforge D está contraindicado en el embarazo (véase el apartado EMBARAZO Y LACTANCIA). Debido a la hidroclorotiazida, Exforge D está contraindicado en pacientes afectados de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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 valsartán/HCTZ (320/25 mg), en el 0,4 % de los tratados con amlodipino/valsartán (10/320 mg) y en el 0,2 % de los que recibieron HCTZ/amlodipino (25/10 mg). Los pacientes cuyo sistema renino-angiotensínico está activado (por ejemplo, los hipovolémicos o hiponatremicos que toman dosis altas de diuréticos) pueden padecer hipotensión sintomática si reciben bloqueantes de receptores angiotensínicos. Dicho trastorno debe corregirse antes de

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

administrar Exforge D o bien se debe instaurar el tratamiento bajo estrecha 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.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Exforge D en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Debido a la hidroclorotiazida, no se recomienda el uso de Exforge D en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

En individuos susceptibles se pueden anticipar cambios en la función renal, como consecuencia de la inhibición del sistema renina angiotensina. En pacientes con falla cardíaca severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina angiotensina, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en raros casos con falla renal aguda y/o muerte. Resultados similares se han obtenido con Valsartan.

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 valsartán se elimina principalmente inalterado por vía biliar, en cambio el amlodipino 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, no se recomienda el uso de Exforge D en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

La dosis máxima de Valsartan en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada sin colestasis es de 50 mg/día

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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. Se ha notificado hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida. Se recomienda la supervisión frecuente del potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio y ello puede causar hipomagnesemia. Como en cualquier paciente que recibe diuréticos, se debe determinar periódicamente la concentración sérica de electrolitos a intervalos apropiados, especialmente la de potasio.

Amlodipino, valsartán 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/amlodipino (25/10 mg), 6,6 % con valsartán/HCTZ (320/25 mg) y 2,7 % con amlodipino/valsartán (10/320 mg). Un paciente (0,2 %) en cada grupo de Exforge D y HCTZ/amlodipino 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 valsartán (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, triglicéridos y ácido úrico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

INTERACCIONES

Amlodipino

El amlodipino 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 esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Un estudio en pacientes de edad avanzada ha mostrado que Diltiazem inhibe el metabolismo de Amlodipino, probablemente vía CYP3A4 (la concentración plasmática aumenta en aproximadamente un 50% y aumenta el efecto de Amlodipino). No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores más potentes de CYP3A4 (es decir, Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) puedan aumentar la concentración plasmática máxima de Amlodipino en mayor medida que Diltiazem.

La administración conjunta con inductores de CYP3A4, por ejemplo agentes anticonvulsivos (por ejemplo Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona), rifampicina, *Hypericum perforatum*, puede dar lugar a concentraciones plasmáticas menores de amlodipino. Está indicado un control clínico, con un posible ajuste posológico de amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su retirada.

Valsartán

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

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.

Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA se han registrado aumentos reversibles de las concentraciones séricas y de la toxicidad de Litio. A pesar de la ausencia de experiencia en el uso concomitante de Valsartan y Litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda un control exhaustivo de los niveles de Litio.

Cuando se administran antagonistas de la Angiotensina II simultáneamente con Acido Acetilsalicílico (>3g/día), AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2 y AINEs no selectivos, puede presentarse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso de concomitante de Antagonistas de Angiotensina II con AINEs puede producir mayor riesgo de deterioro de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Hidroclorotiazida

Litio: Se han descrito alzas reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad con el uso simultáneo de IECA y tiazidas. Así pues, se recomienda supervisar las concentraciones séricas de litio durante la utilización concurrente.

Derivados del curare: Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

Antinflamatorios no esteroideos: La coadministración de AINE (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.

Medicamentos que afectan la concentración de potasio: El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse en presencia de diuréticos caliuréticos, corticoides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico.

Glucósidos digitálicos: Puede sobrevenir hipopotasemia o hipomagnesemia como efecto indeseado de una tiazida, lo cual propicia el inicio de arritmias de origen digitálico.

Antidiabéticos: Podría ser necesario reajustar la dosis de insulina y de antidiabéticos orales.

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.

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

Colestiramina: La colestiramina reduce la absorción de los diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida.

Vitamina D y sales de calcio: 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.

Carbamazepina: Los pacientes que reciben hidroclorotiazida y carbamazepina al mismo tiempo pueden padecer hiponatremia; es necesario ponerlos al tanto de la posibilidad de reacciones hiponatrémicas y vigilarlos en consecuencia.

Otras interacciones: La coadministración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, puede aumentar la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina, el efecto hiperglucémico del diazóxido y asimismo reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielodepresores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo Categoría D

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 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) –una clase específica de fármacos que actúan sobre el sistema renino-angiotensino-aldosterónico (RAAS)– 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 IECA durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a un riesgo de anomalías congénitas. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se asocia con trombocitopenia fetal o neonatal y puede asociarse con otras reacciones adversas registradas en los adultos. Se han notificado abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando las gestantes ingirieron valsartán por accidente. Como cualquier otro fármaco que actúa directamente en el RAAS, Exforge D no debe utilizarse durante la gestación (véase el apartado CONTRAINDICACIONES), ni en las mujeres que tengan pensado quedar embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban un fármaco con actividad en el RAAS deben comunicar a las mujeres en edad de procrear el riesgo asociado a dichos fármacos durante el embarazo. En caso de embarazo durante la terapia, se debe suspender cuanto antes la administración de Exforge D.

Lactancia

No se sabe si el valsartán o el amlodipino 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir 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 (amlodipino y valsartán) 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 valsartán en asociación con amlodipino 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

escasa importancia y consecuentes con el modo de acción farmacológica de los monofármacos. La presencia de valsartán 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

	Valsartán/HCTZ/amlodipino %	Valsartán/HCTZ %	Valsartán/amlodipino %	HCTZ/amlodipino %
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 valsartán asociado con amlodipino.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ocasionales ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Tabla 2

Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuente:</i>	Rinofaringitis, gripe
Trastornos del sistema inmunitario	
<i>Raro:</i>	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
<i>Raro</i>	Trastornos visuales
Trastornos psiquiátricos	
<i>Raro:</i>	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuente:</i>	Cefalea
<i>Infrecuente:</i>	Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia
Trastornos del oído y el laberinto	
<i>Infrecuente:</i>	Vértigo
<i>Raro:</i>	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
<i>Infrecuente:</i>	Taquicardia, palpitaciones
<i>Raro:</i>	Síncope
Trastornos vasculares	
<i>Infrecuente:</i>	Hipotensión ortostática
<i>Raro:</i>	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
<i>Infrecuente:</i>	Tos, dolor laringofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
<i>Infrecuente:</i>	Diarrea, náuseas, abdominalgia, estreñimiento, xerostomía
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
<i>Infrecuente:</i>	Exantema, eritema
<i>Raro:</i>	Hiperhidrosis, exantema, prurito
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
<i>Infrecuente:</i>	Hinchazón articular, dolor de espalda, artralgia
<i>Raro:</i>	Espasmos musculares, sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios	
<i>Raro:</i>	Polaquiuria, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
<i>Raro:</i>	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
<i>Frecuente:</i>	Edema, edema con fóvea, 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Amlodipino

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con amlodipino, 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 amlodipino a pacientes con insuficiencia cardíaca (grados III y IV de la NYHA) de origen no isquémico, el amlodipino 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.

Valsartán

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos de monoterapia con valsartán, 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 valsartán 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 valsartán 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 valsartán, 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 valsartán, frente al 0,9 % de los pacientes tratados con placebo. En pacientes con infarto de miocardio previo se observaron cifras de creatinina

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

sérica dos veces mayores en el 4,2 % de los que recibieron valsartán 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 valsartán, 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 valsartán, frente al 6,3 % de los pacientes tratados con placebo

Asociación de valsartán e HCTZ (Co-Diovan)

Se detallan a continuación los acontecimientos adversos registrados con la asociación de valsartán 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, esquinca 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 cardíaco puede ser una reacción idiosincrásica rara a la hidroclorotiazida mediada por el sistema inmunitario.

Hidroclorotiazida

En los pacientes tratados únicamente con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se han notificado los acontecimientos adversos siguientes, con independencia de su asociación causal con el fármaco de estudio:

Trastornos electrolíticos y metabólicos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Frecuentes: Urticaria, falta de apetito, vómitos, hipotensión ortostática, que puede agravarse con bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes.

Raras: Reacción de fotosensibilidad, malestar abdominal, estreñimiento, colestasis o ictericia, arritmia, trastorno del sueño, depresión, parestesia, trastornos visuales.

Muy raras: Vasculitis necrosante y necrólisis epidémica tóxica, reacciones parecidas al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, disnea, neumonitis, edema pulmonar.

SOBREDOSIS

No se conocen casos de sobredosis con Exforge D. El principal síntoma de la sobredosis de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada acompañada de mareo. La sobredosis de amlodipino puede provocar vasodilatación periférica excesiva y probablemente

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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 amlodipino 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 valsartán y el amlodipino se eliminen por hemodiálisis; en cambio, la hidroclorotiazida puede eliminarse por esa vía.

FARMACODINAMIA

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: el amlodipino pertenece a la clase de los antagonistas del calcio, el valsartán 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.

Amlodipino

El amlodipino inhibe el ingreso transmembrana de iones de calcio al interior del músculo liso vascular y cardíaco. La actividad antihipertensiva del amlodipino 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 el amlodipino 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, el amlodipino 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 amlodipino 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.

FOLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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 amlodipino 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, el amlodipino no se asoció con un efecto inótrope negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, ni con betabloqueantes a seres humanos.

El amlodipino 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 amlodipino con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión o angina de pecho, no se observaron efectos adversos en las magnitudes electrocardiográficas.

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

Valsartán

El valsartán 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 valsartán puede estimular el receptor AT_2 no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT_1 . El valsartán 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 20 000 veces mayor).

El valsartán no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de 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 valsartán se comparó con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el inhibidor de la ECA (2,6 % frente a 7,9 %, respectivamente). En un 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 valsartán y el 19,0 % de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5 % de los tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05$). El valsartán no se fija ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión reduce la 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 por 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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 valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con otros acontecimientos clínicos adversos.

Se ha visto que el valsartán 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 valsartán 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 electrólitos: 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.

Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida

Exforge D fue objeto de un estudio comparativo con tratamiento activo y diseño de doble enmascaramiento 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: amlodipino/valsartán/HCTZ 10/320/25 mg, valsartán/HCTZ 320/25 mg, amlodipino/valsartán 10/320mg o HCTZ/amlodipino 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 valsartán/HCTZ (*n*=553), 33,5/21,5 mmHg con amlodipino/valsartán (*n*=558) y 31,5/19,5 mmHg con amlodipino/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 valsartán/HCTZ, 6,2/3,3 mmHg mayor que la obtenida con amlodipino/valsartán y 8,2/5,3 mmHg mayor que la conseguida con amlodipino/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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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 valsartán/HCTZ, valsartán/amlodipino y HCTZ/amlodipino.

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

FARMACOCINÉTICA

Linealidad

Las farmacocinéticas de amlodipino, valsartán e HCTZ son lineales.

Amlodipino

Absorción: El amlodipino 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 amlodipino.

Distribución: Su volumen de distribución es de unos 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino indican que cerca del 97,5 % del fármaco circulante se fija a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: Una gran proporción de amlodipino (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: El amlodipino se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una semivida 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 amlodipino inalterado se excreta en la orina con el 60 % de los metabolitos.

Valsartán

Absorción: El valsartán alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 o 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 (AUC) a valsartán 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 valsartán son semejantes en los grupos que reciben el fármaco con alimentos o en ayunas. Dicha reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Distribución: El volumen de distribución de valsartán 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 valsartán se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94 % al 97 %), sobre todo a la albúmina.

Biotransformación: El valsartán 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 valsartán (inferiores al 10 % del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Excreción: El valsartán 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 valsartán 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 semivida de valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorción: La absorción de hidroclorotiazida es rápida ($T_{\text{máx}}$ de unas 2 h) tras la administración oral. El aumento del AUC 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 de entre el 60 % y el 80 % tras la administración oral.

Distribución: Las cinéticas de distribución y de eliminación son biexponenciales, y la semivida de eliminación, de entre 6 y 15 horas. 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 como fármaco inalterado.

Excreción: 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 61% de la dosis absorbida se elimina como fármaco inalterado en la orina.

Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida

El amlodipino, el valsartán 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 amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida con Exforge D son idénticos a los que se observan con las formulaciones individuales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Poblaciones especiales

Pediátrica

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

Ancianos

El amlodipino alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente al mismo tiempo en los pacientes ancianos y jóvenes. En los ancianos, la depuración de amlodipino tiende a decaer y ello aumenta el AUC y la semivida de eliminación.

La exposición sistémica a valsartán es mayor en un 70% en los ancianos que en los jóvenes, por ello se recomienda precaución al aumentar la dosis en pacientes ancianos.

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.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no modifica significativamente la farmacocinética de amlodipino. No existe ninguna correlación aparente entre la función renal (determinada por medio de la depuración de creatinina) y la exposición a valsartán (valorada a través del AUC) en pacientes con grados variables de insuficiencia renal. Así pues, los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (véanse los apartados COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Insuficiencia hepática

La depuración de amlodipino disminuye en los pacientes con insuficiencia hepática y ello redundará en un aumento del AUC de entre el 40 % y el 60 %. En los pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada, la exposición a valsartán (AUC) suele ser dos veces superior (en promedio) a la de los voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso). Se ha de ejercer cautela en los pacientes con hepatopatías (véanse los apartados COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los varios estudios preclínicos de toxicidad realizados en diferentes especies de animales con el amlodipino, el valsartán, la hidroclorotiazida o las asociaciones de valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino/valsartán/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 amlodipino/valsartán/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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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 amlodipino, valsartán 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 el amlodipino, el valsartán y la hidroclorotiazida por separado han dado resultados negativos.

EXCIPIENTES

Exforge D 5/160/12,5 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171).

Exforge D 10/160/12,5 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172) y óxido de hierro rojo (E172).

Exforge D 5/160/25 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172).

Exforge D 10/160/25 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo (E172).

Exforge D 10/320/25 mg: celulosa microcristalina, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo (E172).

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre países.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase el envase.

Exforge D no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

Nota: Exforge D debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase el envase.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Prospecto internacional

Información publicada en: septiembre de 2008.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL