

DILCORAN® PLUS D



VALSARTAN 160 mg - AMLODIPINA 5mg-
HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg;
VALSARTAN, 160 mg - AMLODIPINA 10 mg -
HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg;
VALSARTAN, 320 mg - AMLODIPINA 10 mg -
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg;
PROSPECTO

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULAS

DILCORAN PLUS D 160 mg - 5 mg - 12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 160,000 mg; Amlodipina (como Besilato) 5,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 174,326 mg; hidroxipropilcelulosa 17,280 mg; croscarmelosa sódica 28,800 mg; crospovidona 72,000 mg; dióxido de silicio coloidal 9,600 mg; estearato de magnesio 3,840 mg; propilenglicol 1,320 mg; povidona K30 0,780 mg; polietilenglicol 6000 1,338 mg; dióxido de titanio 0,882 mg; talco 2,400 mg.

DILCORAN PLUS D 160 mg - 10 mg - 12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 160,000 mg; Amlodipina (como Besilato) 10,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 167,393 mg; hidroxipropilcelulosa 17,280 mg; croscarmelosa sódica 28,800 mg; crospovidona 72,000 mg; dióxido de silicio coloidal 9,600 mg; estearato de magnesio 3,840 mg; propilenglicol 1,320 mg; povidona K30 0,780 mg; polietilenglicol 6000 1,338 mg; dióxido de titanio 0,865 mg; talco 2,400 mg; óxido de hierro amarillo 0,017 mg.

DILCORAN PLUS D 320 mg - 10 mg - 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Valsartan 320,000 mg; Amlodipina (como Besilato) 10,000 mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 348,652 mg; hidroxipropilcelulosa 34,560 mg; croscarmelosa sódica 57,600 mg; crospovidona 144,000 mg; dióxido de silicio coloidal 19,200 mg; estearato de magnesio 7,680 mg; propilenglicol 2,640 mg; povidona K30 1,560 mg; polietilenglicol 6000 2,676 mg; dióxido de titanio 0,564 mg; talco 4,800 mg; óxido de hierro amarillo 1,200 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de los receptores de la angiotensina II (Valsartán) en combinación con un derivado dihidropiridínico (Amlodipina) y un Diurético tiazídico (Hidroclorotiazida).

Código ATC: C09DX01.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Esta asociación en dosis fijas no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

FARMACODINAMIA

DILCORAN PLUS D es una asociación de tres antihipertensivos con modos de acción complementarios concebida para regular la presión arterial de los pacientes con hipertensión idiopática: amlodipina pertenece a la clase de los antagonistas del calcio, valsartán a la de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida a la de los diuréticos tiazídicos. La

combinación de estas sustancias ejerce un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la presión arterial en mayor medida que cada uno de los componentes por separado.

Amlodipina

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

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

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con los efectos, tanto en 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, amlodipina no se asoció con un efecto inótropo negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, ni con betabloqueantes a seres humanos.

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

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

Valsartán

Valsartán es un antagonista oralmente activo, potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT1, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT1 con valsartán puede estimular el receptor AT2 no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT1. Valsartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT1 que por el AT2 (unas 20000 veces mayor).

Valsartán no inhibe la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), conocida también como quininasa 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 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 ($p < 0,05$). 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 presión 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 presión 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 presión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La suspensión brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con otros acontecimientos clínicos adversos.

Se ha visto que 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 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 (HCTZ)

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

Cáncer de piel no-melanoma e hidroclorotiazida

En base a los datos disponibles obtenidos a partir de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dosis acumulada-dependiente entre la hidroclorotiazida y el cáncer de piel no melanoma. Un estudio incluyó una población compuesta por 71.533 casos de BCC (carcinoma de células basales) y 8.629 casos de SCC (carcinoma de células escamosas) emparejados a 1.430.833 y 172.462 controles de población, respectivamente. El uso elevado de hidroclorotiazida (> 50.000 mg acumulativo) se asoció con un OR ajustado de 1,29 (IC 95%: 1,23 – 1,35) para BCC y 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) para SCC. Se observó una clara relación dosis acumulada/respuesta tanto para BCC como para SCC. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a hidroclorotiazida: se combinaron 633 casos de cáncer de labio con 63.067 controles de población, utilizando una estrategia de muestreo establecida por riesgo. Una clara relación dosis acumulada/respuesta fue demostrada con un OR ajustado de 2,1 (IC 95%: 1,7-2,6) que se incrementó a OR 3,9 (3,0-4,9) para el uso elevado y a OR 7,7 (5,7-10,5) para la dosis acumulada más elevada (aprox. 100.000 mg). Por ejemplo: una dosis acumulada de 100.000 mg se corresponde con más de 10 años de uso diario con una dosis definida de 25 mg de hidroclorotiazida.

FARMACOCINÉTICA

Linealidad

La farmacocinética de amlodipina, valsartán e HCTZ es lineal.

Amlodipina

Absorción

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. Amlodipina atraviesa la placenta y se excreta a través de la leche materna.

Biotransformación/Metabolismo

Una gran proporción de amlodipina (cerca del 90%) se convierte en metabolitos inactivos en el hígado.

Eliminación

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

Valsartán

Absorción

Valsartán alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas cuando se administra en monoterapia oral. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Los alimentos reducen la exposición (Área Bajo la Curva - ABC) 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 ABC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que valsartán puede administrarse con o sin alimentos.

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. Valsartán se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94% al 97%), sobre todo a la albúmina.

Biotransformación/Metabolismo

Valsartán no se biotransforma en gran medida, 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 ABC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

Valsartán presenta una cinética multiexponencial de eliminación ($t_{1/2\alpha} < 1h$ y $t_{1/2\beta}$ de 9 horas aproximadamente). 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 vida media de valsartán 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. Hidroclorotiazida circulante se fija a proteínas séricas (entre el 40% y el 70%), especialmente a la albúmina.

Hidroclorotiazida se acumula asimismo en los eritrocitos alrededor de tres veces más que en el plasma.

Biotransformación/Metabolismo

Hidroclorotiazida se elimina principalmente como fármaco inalterado.

Eliminación

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

Amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

La exposición sistémica a valsartán es algo más elevada en los pacientes de edad avanzada 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 pacientes de edad avanzada (sanos o hipertensos) es menor que en los voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no modifica significativamente la farmacocinética de amlodipina. No existe ninguna correlación aparente entre la función renal (determinada por medio de la FG) y la exposición a valsartán (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.

En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de ABC 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 conservada. Por eso, se recomienda administrar DILCORAN PLUS D con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min).

Insuficiencia hepática

La depuración de amlodipina disminuye en los pacientes con deterioro hepático y ello redundará en un aumento del ABC de entre el 40% y el 60%. En los pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada, la exposición a valsartán (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 hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir la dosis. Sin

embargo, DILCORAN PLUS D debería ser administrado con precaución en pacientes con trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática severa.

Datos sobre toxicidad preclínica

Amlodipina / Valsartán / Hidroclorotiazida

Los varios estudios preclínicos de toxicidad realizados en diferentes especies de animales con amlodipina, valsartán, hidroclorotiazida (DILCORAN PLUS D) no hubo hallazgos para excluir el uso terapéutico de DILCORAN PLUS D en humanos. En los estudios preclínicos de seguridad en ratas a las que se administró amlodipina/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 eritrocitaria (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, clastogenicidad, desempeño reproductivo ni de carcinogenia con la asociación de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre dichos fármacos, que se vienen comercializando desde hace mucho tiempo.

Amlodipina

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

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

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

Valsartán

Datos preclínicos revelaron que no hay riesgo especial para los humanos basado en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y efectos en la fertilidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad a largo plazo

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

Toxicidad reproductiva

En un estudio de fertilidad en ratas, Valsartán no produjo efectos adversos sobre el rendimiento de la reproducción en ratas macho y hembras a dosis orales de 200 mg/Kg/día, aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (asumiendo una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Mutagenicidad

Valsartán no tiene potencial mutagénico a nivel genético o cromosomal, investigado en varios estudios de genotoxicidad estándares "In vitro" e "In vivo".

Carcinogénesis

No hubo evidencia de carcinogenicidad cuando valsartán fue administrado en la dieta de ratones y ratas por 2 años a dosis de 160 y 200 mg/kg/día, respectivamente.

Hidroclorotiazida

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

De acuerdo a los datos experimentales disponibles, la hidroclorotiazida no mostró evidencia de actividad carcinogénica en ratas y ratones (se observaron tumores hepatocelulares sólo en ratones macho que recibieron dosis altas; la incidencia no excedió los niveles históricamente encontrados en los controles).

El potencial mutagénico fue evaluado en una serie de sistemas de testeo in vitro e in vivo. Mientras que algunos estudios in vitro arrojaron resultados positivos, todos los estudios in vivo dieron resultados negativos.

La hidroclorotiazida potencia la formación de dímeros de pirimidina inducidos por rayos UVA in vitro y en la piel de los ratones que recibieron tratamiento oral. Por lo tanto, se puede concluir que la hidroclorotiazida no posee potencial mutagénico relevante in vivo, aunque puede aumentar los efectos genotóxicos de la luz UVA.

Valsartán / Hidroclorotiazida

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

La combinación de valsartán / hidroclorotiazida no fue estudiada en cuanto a mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no había evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos.

Amlodipina / Valsartán

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

En un estudio de toxicidad oral de 13 semanas en ratas, se observó en los machos con dosis $\geq 3/48$ mg/Kg/día y en hembras con dosis $\geq 7,5/120$ mg/Kg/día inflamación del estómago glandular relacionada a amlodipina/valsartán. Estos efectos no fueron observados en el estudio de monos tíes de 13 semanas en cualquier dosis, aunque la inflamación del intestino grueso se observó en los monos tíes de alta dosis (sólo sin efectos a dosis $\leq 5/80$ mg/Kg/día). Los efectos gastrointestinales adversos observados en los ensayos clínicos con DILCORAN PLUS D no fueron más frecuentes con la combinación que con las respectivas monoterapias.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es un comprimido diario (las tres dosis farmacéuticas se especifican en el apartado "FORMULAS").

El paciente cuya presión arterial no pueda regularse adecuadamente en biterapia puede pasar a recibir directamente en su reemplazo la asociación triple de DILCORAN PLUS D.

Por comodidad, el paciente que recibe valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida en comprimidos independientes puede pasar a recibir en cambio el comprimido de DILCORAN PLUS 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 DILCORAN PLUS D puede pasar a recibir en cambio la variante de DILCORAN PLUS D que contenga una dosis menor del componente en cuestión para lograr una disminución similar de la presión arterial.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con 65 años o más. Se debe considerar empezar con la dosis más baja de amlodipina disponible. La concentración más baja de DILCORAN PLUS D contiene 5 mg de amlodipina.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Insuficiencia renal

Debido a hidroclorotiazida, DILCORAN PLUS D está contraindicado en los pacientes con anuria y debería administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min). 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. No es

necesario ajustar la dosis de DILCORAN PLUS D en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Se recomienda precaución cuando se administre DILCORAN PLUS D en pacientes con insuficiencia hepática grave o trastornos obstructivos biliares. Se debe considerar empezar con la dosis más baja de amlodipina disponible. La concentración más baja de DILCORAN PLUS D contiene 5 mg de amlodipina.

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a amlodipina, valsartán, HCTZ, otros derivados de sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.
- Embarazo.
- Debido a hidroclorotiazida, DILCORAN PLUS D está contraindicado en pacientes con anuria.
- Uso concomitante de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II), incluyendo valsartán, o de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) con aliskiren en pacientes con diabetes tipo 2.

ADVERTENCIAS

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En un ensayo comparativo realizado en pacientes con hipertensión no complicada 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 DILCORAN PLUS 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 amlodipina/valsartán (10/320 mg) y en el 0,2% de los que recibieron HCTZ/amlodipina (25/10 mg).

En pacientes con hiponatremia y/o hipovolemias graves, como los que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática en raras ocasiones después de iniciar el tratamiento con DILCORAN PLUS D. DILCORAN PLUS 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 DILCORAN PLUS 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 presión arterial se puede reanudar el tratamiento.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a hidroclorotiazida, se recomienda administrar DILCORAN PLUS 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.

No es necesario ajustar la dosis de DILCORAN PLUS D en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (FG≥30 mL/min).

El uso de los ARA, incluyendo valsartán, o de IECA con aliskiren debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min).

Pacientes con estenosis de la arteria renal

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

Pacientes con trasplante de riñón

No se tienen antecedentes de uso de DILCORAN PLUS D en pacientes con trasplante renal reciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

Valsartán se elimina principalmente inalterado por vía biliar, en cambio amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado. Debido a valsartán, hidroclorotiazida y amlodipina, se debe tener un especial cuidado a la hora de administrar DILCORAN PLUS D a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares.

Angioedema

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca / post-infarto de miocardio

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

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

Pacientes con infarto agudo de miocardio

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

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

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

Alteraciones de electrolitos séricos

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 DILCORAN PLUS 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, valsartán e hidroclorotiazida

En el ensayo comparativo de DILCORAN PLUS 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 DILCORAN PLUS D (10/320/25 mg) fue de 9,9%, frente al 24,5% con HCTZ/amlodipina (25/10 mg), 6,6% con valsartán/HCTZ (320/25 mg) y 2,7% con amlodipina/valsartán (10/320 mg). Un paciente (0,2%) en cada grupo de DILCORAN PLUS 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 DILCORAN PLUS D, frente a entre el 0,2% y el 0,7% con las biterapias.

En el ensayo comparativo de DILCORAN PLUS D, los efectos contrarios que valsartán (320 mg) e 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 hidroclorotiazida, agudizan o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y acrecentar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.

Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede elevar los niveles de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento del mismo, y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar la gota en pacientes susceptibles.

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

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

General

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

Glaucoma agudo de ángulo estrecho

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 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.

Bloqueo dual del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

Se debe tener precaución mientras se co-administren los ARA, como valsartán, con otros agentes bloqueantes del SRAA, como los IECA o aliskiren.

Cáncer de piel no melanoma

En dos estudios epidemiológicos, se ha observado un aumento en el riesgo de padecer cáncer de piel no melanoma (nm-sc) [carcinoma de células basales (bcc) y carcinoma de células escamosas (scc) con el incremento de la exposición a dosis acumulativa de hidroclorotiazida, basado en el registro nacional del cáncer danés. El riesgo de NMSC parece verse incrementado con el uso a largo plazo. El efecto fotosensibilizador de la hidroclorotiazida podría actuar como posible mecanismo para NMSC.

Los pacientes que toman hidroclorotiazida deberán ser advertidos sobre el riesgo de NMSC y aconsejados de chequearse regularmente la piel por cualquier nueva lesión y reportar inmediatamente ante la aparición de una lesión cutánea sospechosa.

Deben recomendarse a los pacientes las posibles medidas preventivas, como la exposición limitada a la luz solar y una protección adecuada cuando se exponen a la luz solar, a fin de minimizar el riesgo de cáncer de piel.

Las lesiones cutáneas sospechosas deben examinarse con prontitud, lo que podría incluir el examen histológico de las biopsias. El uso de hidroclorotiazida también puede necesitar ser reconsiderado en pacientes que han experimentado previamente NMSC.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Valsartán-Hidroclorotiazida

Las siguientes interacciones medicamentosas pueden ocurrir debido a los componentes valsartán y/o hidroclorotiazida de DILCORAN PLUS D:

Litio: durante el uso concomitante de litio con inhibidores de la ECA, Antagonistas del receptor de Angiotensina II o tiazidas se han reportado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. Dado que el clearance del litio se ve reducido por las tiazidas, el riesgo de toxicidad por litio presumiblemente puede aumentar aún más con DILCORAN PLUS D. En consecuencia, se recomienda un monitoreo cuidadoso de las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante.

Amlodipina

Las siguientes interacciones medicamentosas pueden ocurrir debido al componente amlodipina de DILCORAN PLUS D:

Simvastatina

La administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg simvastatina produjo un incremento del 77% de la exposición de simvastatina comparada con simvastatina sola. Se recomendó limitar la dosis de simvastatina a 20 mg día en pacientes tratados con amlodipina.

Inhibidores CYP3A4

La administración concomitante de diltiazem 180 mg diarios con 5 mg de amlodipina en pacientes hipertensos de edad avanzada produjo un incremento de 1,6 veces la exposición de amlodipina. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden incrementar

la concentración plasmática de amlodipina mayor que diltiazem. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra amlodipina con inhibidores de la CYP3A4.

Jugo de pomelo

La exposición de amlodipina puede verse incrementada cuando se administra conjuntamente con jugo de pomelo debido a la inhibición de CYP3A4. Sin embargo, la administración concomitante de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipina en 20 voluntarios sanos no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de la amlodipina.

Inductores CYP3A4

No hay información disponible sobre el efecto cuantitativo de los inductores de la CYP3A4 sobre amlodipina. Los pacientes deberían ser monitoreados para un efecto clínico adecuado cuando la amlodipina es co-administrada con inductores de la CYP3A4 (ejemplo rifampicina, *Hypericum perforatum*).

En monoterapia, amlodipina se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, gel de hidróxido de aluminio/ hidróxido de magnesio/simeticona, cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Las siguientes interacciones medicamentosas pueden ocurrir debido al componente valsartán de DILCORAN PLUS D:

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina aldosterona (SRAA) con ARA, IECA o aliskiren:

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, con otros agentes que actúan sobre el SRAA se asocia con una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes tratados con valsartán y otros agentes que afectan al SRAA.

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán o de IECA con aliskiren, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min).

El uso concomitante de los ARA, incluyendo valsartán, o IECA con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2.

Potasio

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de la concentración de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (Inhibidores de la COX-2):

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia con diuréticos), o con función renal comprometida, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede incrementar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en pacientes tratados concomitantemente con AINEs.

Transportadores

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

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

Hidroclorotiazida

Las siguientes interacciones medicamentosas pueden ocurrir debido al componente hidroclorotiazida de DILCORAN PLUS D:

Otras drogas antihipertensivas

Las tiazidas potencian el efecto antihipertensivo de otras drogas antihipertensivas (ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, 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 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.

Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio

El efecto hiponatrémico de los diuréticos se acentúa con la administración concomitante de drogas antidepresivas, antipsicóticas, antiepilépticas, etc. Se recomienda precaución en caso de administración prolongada de estas drogas.

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.

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 DILCORAN PLUS D. La hipovolemia asociada puede inducir una insuficiencia renal aguda.

Alopurinol

La administración con diuréticos tiazídicos (como hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina

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

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

Anticolinérgicos:

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

Resinas de intercambio iónico:

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

Vitamina D:

La administración de diuréticos tiazídicos, como 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

Resumen de riesgo

Como todos los medicamentos que actúan directamente sobre el SRAA, DILCORAN PLUS D no debe utilizarse durante el 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 reninoangiotensino- 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. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Se han notificado abortos espontáneos, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando las gestantes ingirieron valsartán por accidente.

No hay adecuada información clínica del uso de amlodipina en mujeres embarazadas. Estudios en animales con amlodipina han mostrado toxicidad reproductiva a una dosis 8 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg (ver “Datos en animales”). No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como 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 DILCORAN PLUS D.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La hipertensión en el embarazo incrementa el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el mismo (por ejemplo, necesidad de realizar una cesárea, y hemorragia postparto). La hipertensión incrementa el riesgo fetal de restricción del crecimiento y muerte intrauterinos.

Riesgo fetal/neonatal

El oligohidramnios en mujeres embarazadas que usan drogas que actúan en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede resultar en lo siguiente: disminución de la función renal fetal dando lugar a anuria y falla renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas incluyendo hipoplasia craneal, hipotensión y muerte.

En caso de exposición accidental a una terapia con antagonistas del receptor angiotensina II (ARA II), debe considerarse un monitoreo fetal apropiado.

Los infantes cuyas madres hayan sido tratadas ARA II, deben ser observados de cerca por hipotensión.

Datos en animales

Valsartán

Valsartán no mostró efectos adversos en el desempeño reproductivo en ratas macho y hembra a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día, aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (asumiendo una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg). En los estudios de desarrollo embrionario fetal realizado en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad en asociación con toxicidad materna en ratas a dosis de valsartán de 600 mg/kg/día, aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/kg y un paciente de 60 kg) y en conejos a dosis de 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente en 60 kg).

No hubo evidencia de toxicidad materna o fetotoxicidad en ratones con dosis de hasta 600 mg/kg/día, aproximadamente 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no fue teratogénica y no presentó efectos en la fertilidad y concepción. No se evidenció potencial teratogénico en las tres especies animales testeadas. No se observó fetotoxicidad relacionada a la dosis con dosis orales de 0, 100, 300 y 1000 mg/kg en ratas.

Se reportó una disminución en la ganancia de peso de crías de ratas lactantes que se atribuyó a las elevadas dosis y efectos diuréticos de la hidroclorotiazida, con los subsecuentes efectos en la producción de leche.

Amlodipina

No se observó evidencia de teratogenicidad o toxicidad embrio/fetal cuando ratas y conejas preñadas fueron tratadas oralmente con maleato de amlodipina a dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día durante sus respectivos períodos principales de organogénesis.

Sin embargo, el tamaño de la camada disminuyó significativamente (en aproximadamente 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó significativamente (aproximadamente 5 veces).

A esta dosis, amlodipina mostró una prolongación tanto del período de gestación como la duración del trabajo de parto en ratas.

Valsartán y amlodipina:

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas que recibieron dosis orales de amlodipina/valsartán de 5:80 mg/kg/día, 10:160 mg/kg/día y 20:320 mg/kg/día, se reportaron efectos maternos y fetales relacionados con el tratamiento (retrasos y alteraciones en el desarrollo observados en presencia de toxicidad materna significativa) con la combinación de dosis alta.

El nivel de dosis donde no se observan efectos adversos (NOAEL) para los efectos embriofetales fue 10:160 mg/kg/día de amlodipina/valsartán. Estas dosis son, respectivamente, 4,3 y 2,7 veces la exposición sistémica en humanos que reciben la MRHD (10/320 mg / 60 kg).

Lactancia

No se sabe si valsartán se excretan en la leche materna. Se reportó que la amlodipina se excreta en la leche materna humana. La proporción de dosis materna recibida por el lactante ha sido estimada con un rango intercuartílico de 3-7 %, con un máximo de 15%. El efecto de la amlodipina en los infantes no se conoce. Valsartán se excreta en la leche de ratas lactantes. Hidroclorotiazida pasa a la leche materna. Así pues, no se aconseja el uso de DILCORAN PLUS D durante la lactancia.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Como cualquier otro fármaco que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, DILCORAN PLUS no debe ser utilizado en mujeres que planean quedar embarazadas. El médico prescriptor debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas sobre el potencial riesgo de estos agentes durante el embarazo.

Infertilidad

No hay información disponible de los efectos de amlodipina, valsartán o hidroclorotiazida sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no han mostrado efectos de amlodipina, valsartán o hidroclorotiazida en la fertilidad.

Uso en Pediatría

No se recomienda el uso de DILCORAN PLUS D en menores de 18 años por no disponer de datos de seguridad y eficacia en esa población.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de DILCORAN PLUS D se basa en los efectos observados con DILCORAN PLUS D y sus componentes individuales.

Información sobre DILCORAN PLUS D

Se evaluó la seguridad de DILCORAN PLUS 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 amlodipina y HCTZ. No hubo nuevas reacciones adversas que hayan ocurrido específicamente con DILCORAN PLUS D adicionalmente de aquellas conocidas asociadas con las monoterapias. No se observaron a largo plazo riesgos diferentes de los identificados con anterioridad. Por lo general, DILCORAN PLUS D fue bien tolerado, con independencia del sexo, la edad o la raza. Las anomalías de laboratorio observadas con la asociación de DILCORAN PLUS D fueron de 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.

Información adicional sobre los componentes individuales

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

Amlodipina

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

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

Tabla: Reacciones adversas con amlodipina

Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Deterioro visual, diplopía
Trastornos del oído y laberinto	
Poco frecuentes	Tinnitus
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Muy raras	Trombocitopenia, leucocitopenia
Trastornos del sistema inmune	
Muy raras	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio, cambios de humor incluyendo ansiedad

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia, mareo
Poco frecuentes	Temblor, hipoestesia, disgeusia, parestesia, síncope
Muy raras	Neuropatía periférica, hipertonía
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Muy raras	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Rubor
Poco frecuentes	Hipotensión
Muy raras	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, rinitis
Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes	Vómitos, dispepsia, sequedad bucal, constipación, diarrea
Muy raras	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Alopecia, hiperhidrosis, prurito, erupción, purpura, decoloración de la piel, fotosensibilidad.
Muy raras	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia.
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Trastorno de la micción, nicturia, poliuria.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
Poco frecuentes	Ginecomastia, disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuentes	Edema, fatiga
Poco frecuentes	Astenia, dolor, malestar general, dolor en el pecho.
Investigaciones	
Poco frecuentes	Disminución de peso, aumento de peso
Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas (casi siempre indicativa de colestasis).

Valsartán

Las reacciones adversas de los estudios clínicos, experiencia post-comercialización y los hallazgos de laboratorio en la indicación de la hipertensión se presentan en la siguiente tabla de acuerdo a la clasificación de órganos.

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

Tabla- Reacciones adversas con valsartán

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina y/o hematocrito, neutropenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmune	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad incluyendo la enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuencia desconocida	Aumento del potasio en sangre
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuencia desconocida	Vértigo.
Trastornos vasculares	
Frecuencia desconocida	Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia desconocida	Tos.
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes:	Dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	
Frecuencia desconocida	Valores de la función hepática anormales, incluyendo aumento de la bilirrubina en sangre.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuencia desconocida	Angioedema, Dermatitis bullosa, erupción, pruritus.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Frecuencia desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia y deterioro renal, la elevación de la creatinina en sangre.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Poco frecuentes:	Fatiga.

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

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se ha prescrito durante muchos años, frecuentemente en dosis superiores a las que contiene DILCORAN PLUS D. Los siguientes efectos adversos adicionales han sido identificados en pacientes tratados únicamente con diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida:

Tabla – Reacciones adversas con hidroclorotiazida

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	
Frecuencia desconocida:	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	
Raras:	Trombocitopenia, a veces con purpura
Muy raras:	Leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular y anemia hemolítica.
Frecuencia desconocida:	Anemia aplástica.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	(Principalmente a dosis elevadas) hipokalemia, aumento de lípidos en la sangre.
Frecuentes:	Hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia y disminución del apetito.
Raras:	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético.
Muy raras:	Alcalosis hipoclorémica.
Trastornos Psiquiátricos	
Raras:	Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Raras:	Cefalea, mareos, depresión y parestesias
Trastornos oculares	
Raras:	Alteraciones visuales, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento.
Frecuencia desconocida:	Glaucoma de ángulo cerrado.
Trastornos cardíacos	
Raras:	Arritmias.
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática, que puede agravarse por las bebidas alcohólicas, los anestésicos o los sedantes.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas y vómitos leves
Raras:	Malestar abdominal, constipación y diarrea.
Muy raras:	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Raras:	Colestasis o ictericia.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria y otras formas de erupción.
Raras:	Fotosensibilidad.
Muy raras:	Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo.
Frecuencia desconocida:	Eritema multiforme.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Frecuencia desconocida:	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal aguda, trastorno renal
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
Frecuentes:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Frecuencia desconocida:	Pirexia, astenia.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

El gluconato de calcio intravenosa puede resultar beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2022.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original en lugar seco, desde 15°C hasta 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 59.767

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

 **CASASCO**