



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº - 10893

BUENOS AIRES, 04 OCT 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010509-16-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DILCORAN D / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 80/12,5 mg: VALSARTAN 80 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; 160/12,5 mg: VALSARTAN 160,000 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; 160/25 mg: VALSARTAN 160,000 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; 320/12,5 mg: VALSARTAN 320,000 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; 320/25 mg: VALSARTAN 320,000 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; aprobada por Certificado Nº 57.425.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° — 10893

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:



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

DISPOSICIÓN N° **10893**

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DILCORAN D / VALSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 80/12,5 mg: VALSARTAN 80 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; 160/12,5 mg: VALSARTAN 160,000 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; 160/25 mg: VALSARTAN 160,000 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; 320/12,5 mg: VALSARTAN 320,000 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; 320/25 mg: VALSARTAN 320,000 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg, los nuevos proyectos de prospectos de fojas 20 a 67, desglosando de fojas 20 a 35.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.425 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº = **10893**

presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese. :

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010509-16-5

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

- **10893**


Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

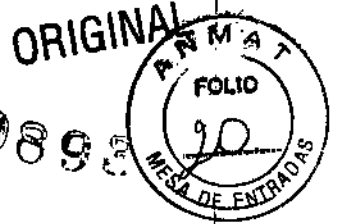
PROYECTO DE PROSPECTO
DILCORAN D

VALSARTAN 80 mg/HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg
VALSARTAN 160 mg/HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg
VALSARTAN 160 mg/HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg
VALSARTAN 320 mg/HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg
VALSARTAN 320 mg/HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina



Fórmulas

Comprimidos recubiertos 80/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo

Valsartán	80,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Excipientes	
Crospovidona	27,340 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,400 mg
Croscarmelosa sódica	14,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,240 mg
Estearato de magnesio	2,520 mg

Cubierta

Dióxido de titanio	1,400 mg
Talco	1,350 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,400 mg
Óxido de hierro amarillo	0,015 mg
Polietilenglicol 6000	0,585 mg
Povidona K-30	0,250 mg

Comprimidos recubiertos 160/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo

Valsartán	160,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Excipientes	
Crospovidona	41,500 mg

ANIBAL SALGUERO
ARODEBATO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12:437

-10893 ORIGINAL



Hidroxiopropilcelulosa	2,500 mg
Croscarmelosa sódica	25,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Estearato de magnesio	4,500 mg
Cubierta	
Dióxido de titanio	2,600 mg
Talco	2,630 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E15	2,780 mg
Óxido de hierro rojo	0,200mg
Óxido de hierro amarillo	0,130 mg
Polietilenglicol 6000	1,160 mg
Povidona K-30	0,500 mg

Comprimidos recubiertos 160/25 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo

Valsartán	160,000 mg
Hidroclorotiazida	25,000 mg

Excipientes

Crospovidona	54,680 mg
Hidroxiopropilcelulosa	2,800 mg
Croscarmelosa sódica	28,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,480 mg
Estearato de magnesio	5,040 mg

Cubierta

Dióxido de titanio	2,800 mg
Talco	2,700 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E15	2,800 mg
Óxido de hierro amarillo	0,030 mg
Polietilenglicol 6000	1,170 mg
Povidona K-30	0,500 mg

Comprimidos recubiertos 320/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo

Valsartán	320,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg

5

ANIBAL SALGUERO 320,000 mg LABORATORIOS CASASCO SAIG
 APDDEAOD
 LABORATORIOS CASASCO S.A. 12,500 mg
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
 FARMACÉUTICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 MAT. PROF. 12.437

10893

ORIGINAL



Excipientes	
Crospovidona	78,860 mg
Hidroxiopropilcelulosa	4,800 mg
Croscarmelosa sódica	48,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	7,200 mg
Estearato de magnesio	8,640 mg
<i>Cubierta</i>	
Dióxido de titanio	5,600 mg
Talco	5,400 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E15	5,600 mg
Óxido de hierro amarillo	0,060 mg
Poliethylenglicol 6000	2,340 mg
Povidona K-30	1,000 mg

Comprimidos recubiertos 320/25 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo

Valsartán	320,000 mg
Hidroclorotiazida	25,000 mg

Excipientes

Crospovidona	83,000 mg
Hidroxiopropilcelulosa	5,000 mg
Croscarmelosa sódica	50,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	8,000 mg
Estearato de magnesio	9,000 mg

Cubierta

Dióxido de titanio	5,200 mg
Talco	5,260 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E15	5,560 mg
Óxido de hierro rojo	0,400 mg
Óxido de hierro amarillo	0,260 mg
Poliethylenglicol 6000	2,320 mg
Povidona K-30	1,000 mg

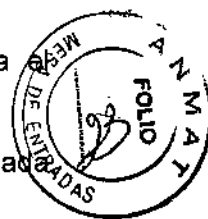
Acción Terapéutica: antihipertensivo.

Cód. ATC: C09D AO3

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



Indicaciones: DILCORAN D (valsartán e hidroclorotiazida) está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

DILCORAN D puede usarse en pacientes cuya presión arterial no es controlada adecuadamente con monoterapia.

DILCORAN D puede usarse como tratamiento inicial en pacientes que probablemente necesiten múltiples fármacos para lograr los objetivos de presión arterial. La elección de DILCORAN D como tratamiento antihipertensivo inicial se deberá basar en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Los pacientes con hipertensión grado II tienen un riesgo relativamente alto de eventos cardiovasculares (como por ejemplo accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas visuales, por lo tanto un tratamiento rápido es clínicamente relevante. La decisión de usar una combinación como tratamiento inicial deberá ser personalizada y deberá ser ajustado de acuerdo a la presión arterial basal, al control de la misma y la mayor probabilidad de lograrla con una combinación en comparación con la monoterapia. Los objetivos de control de la presión arterial individual pueden variar en función del riesgo del paciente.

Acción Farmacológica: la hormona activa del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) es la angiotensina II, la cual se forma a partir de la angiotensina I por medio de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). La angiotensina II se une a receptores específicos situados en las membranas celulares de varios tejidos. Posee una amplia variedad de efectos fisiológicos, incluyendo en particular el compromiso tanto directo como indirecto en la regulación de la presión arterial. Como vasoconstrictor potente, la angiotensina II ejerce una respuesta presora directa. Asimismo, promueve la retención de sodio y la estimulación de la secreción de aldosterona.

Valsartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II) activo por vía oral. Actúa selectivamente en el subtipo del receptor AT₁ el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II como consecuencia del bloqueo del receptor AT₁ con valsartán estimularía al receptor AT₂ no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT₁. El valsartán no muestra actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁, por el cual tiene mucho mayor afinidad (aproximadamente 20000 veces mayor) que por el receptor AT₂.

Valsartán no inhibe la ECA, conocida también como quininasa II, la cual convierte a la Ang I y en Ang II y degrada la bradiquinina. No debe esperarse potenciación

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12:487



de los efectos colaterales relacionados con la bradiquinina. En los trabajos clínicos donde valsartán fue comparado con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% versus 7,9% respectivamente). En un trabajo clínico de pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, el 19,5% de los individuos del estudio que recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos en comparación con el 68,5% de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA ($P < 0,05$). Valsartán no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión produce reducción de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, luego de la administración de una sola dosis oral, el comienzo de la actividad antihipertensiva se produce dentro de las 2 horas, y el pico de reducción de la presión arterial se logra dentro de las 4-6 horas.

El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas luego de su administración. Durante la administración repetida, la reducción máxima de la presión arterial con cualquier dosis generalmente se logra dentro de las 2 - 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Combinado con hidroclorotiazida, se logra una reducción adicional de la presión arterial.

El sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente en el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que hay un receptor de alta afinidad en la corteza renal con un sitio de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El modo de acción de las tiazidas es a través de la inhibición del symporter Na^+Cl mecanismo que transporta dos sustancias simultáneamente a través de la membrana celular en la misma dirección, una de ellas es transportada a favor de un gradiente de concentración y la otra en contra de este gradiente) quizás compitiendo por el sitio de Cl que afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos:

- directamente, aumentando la excreción de sodio y cloruro en cantidades casi equivalente;
- indirectamente, acción diurética que reduce el volumen plasmático, con consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática, aumentos en la secreción de aldosterona, aumentos en la pérdida de potasio en orina, y disminuciones en el potasio sérico.

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

La relación renina aldosterona está mediada por la angiotensina II, por lo tanto la administración concomitante de un antagonista de los receptores de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos.



Farmacocinética

Valsartán

La absorción de valsartán luego de la administración oral es rápida, a pesar de que la cantidad absorbida varía ampliamente. La biodisponibilidad absoluta promedio para valsartán es del 23%. Valsartán muestra una cinética de declinación multiexponencial ($Vida\ \frac{1}{2}\ \alpha < 1$ hora y $Vida\ \frac{1}{2}\ \beta$ de aproximadamente 9 horas). La farmacocinética de valsartán es lineal en el rango posológico evaluado. No se observan cambios en la cinética de valsartán con la administración repetida, y la acumulación es escasa cuando se lo administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas observadas fueron similares en hombres y mujeres.

Valsartán se une en un alto porcentaje a proteínas séricas (94 – 97%), principalmente a la albúmina sérica. El volumen de distribución constante es bajo (aproximadamente 17 L). El clearance en plasma es relativamente lento (aproximadamente 2 L/h) cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 30 L/h). De la dosis de valsartán absorbida el 70% se excreta en heces y el 30% en orina, principalmente como compuesto sin modificación.

Cuando valsartán se administra con la comida, el área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) de valsartán disminuye un 48%, aunque a partir de aproximadamente 8 horas luego de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para el grupo que ingirió alimentos y el grupo en ayunas. Sin embargo, esta reducción en el ABC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico.

Hidroclorotiazida

La absorción de hidroclorotiazida después de una dosis oral, es rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas). La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita por función biexponencial de declinación con una vida media terminal de 6 – 15 horas.

El aumento en la ABC promedio es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico. No hay cambios en la cinética de la hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se la administra una vez al día.

La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 60-80% luego de la administración oral, excretándose más del 95% de la dosis absorbida.

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



sin cambios en la orina y aproximadamente el 4% como hidrolizado, 2-amino-4-cloro-m-benzenodisulfonamida.

Se ha informado que la administración concomitante con los alimentos tanto aumenta como disminuye la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el estado en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y de escasa importancia clínica.

Valsartán/Hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en alrededor de un 30% cuando se la administra concomitantemente con valsartán. La cinética de valsartán no es afectada considerablemente por la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción observada no afecta el uso combinado de valsartán e hidroclorotiazida, ya que los estudios clínicos controlados han demostrado un claro efecto antihipertensivo, mayor que el obtenido con la droga administrada sola, o con placebo.

Grupos de pacientes especiales

Ancianos

Se observó una exposición sistémica al valsartán algo mayor en algunos individuos ancianos que en individuos jóvenes, sin embargo, no se ha demostrado que esto tenga alguna importancia clínica.

Determinados datos sugieren que el clearance sistémico de la hidroclorotiazida es reducido en pacientes de edad avanzada tanto sanos como hipertensos en comparación con voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 70 mL/min.

No se dispone de información sobre el uso de valsartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina con diálisis, al contrario de la hidroclorotiazida.

La depuración renal de la hidroclorotiazida consiste en filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se trata de un compuesto que se elimina casi exclusivamente por los riñones, la función renal ejerce un efecto importante en la cinética de la hidroclorotiazida (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia hepática

En un ensayo de farmacocinética en pacientes con disfunción hepática leve (n = 6) o moderada (n = 5), la exposición al valsartán prácticamente se duplicó en comparación

ANIBAL SANGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



con voluntarios sanos. Se carece de información sobre el uso de valsartán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de la hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir la dosis.

Posología y Modo de administración: la dosis recomendada de **DILCORAN D** es un comprimido recubierto por día. Cuando lo justifique el cuadro clínico puede utilizarse 80 mg de valsartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida, ó 160 mg de valsartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida ó 320 mg de valsartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida. En caso de necesidad, se podrán administrar 160 mg de valsartán más 25 mg de hidroclorotiazida ó 320 mg de valsartán más 25 mg de hidroclorotiazida. El efecto antihipertensivo máximo se observa dentro de las 2 – 4 semanas.

Para el tratamiento inicial, la dosis usual de inicio de **DILCORAN D** es 160/12,5 mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada luego de 1 ó 2 semanas de tratamiento hasta un máximo de un comprimido de 320/25 mg una vez al día, necesario para el control de la presión arterial. **DILCORAN D** no está recomendado como terapia inicial en pacientes con depleción del volumen intravascular (ver Precauciones).

No se requiere ajuste posológico para pacientes con deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina > 30 mL/min). No se requiere ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada de origen no biliar y sin colestasis (ver Precauciones).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de valsartán/hidroclorotiazida en niños.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a valsartán, hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de **DILCORAN D**. Embarazo (ver Embarazo y lactancia). Deterioro hepático severo, cirrosis biliar y colestasis. Anuria, deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 ml/min). Hipocalcemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

Advertencias

Lupus eritematoso sistémico

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

Estenosis de las arterias renales

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



En pacientes con estenosis unilateral o bilateral de las arterias renales o estenosis de un solo riñón, no se ha establecido la seguridad en el uso de valsartán/hidroclorotiazida.

Precauciones

Electrolitos séricos

La administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otras drogas que puedan alterar los niveles de potasio (heparina, etc.) deberá hacerse con precaución. Se ha observado hipocalcemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Se recomienda el control frecuente del potasio sérico. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede derivar en hipomagnesemia.

Pacientes con depleción de sodio y de volumen

En pacientes con depleción severa de sodio y/o volumen tales como los que reciben altas dosis de diuréticos, ocasionalmente puede producirse hipotensión sintomática luego de iniciar el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida. La depleción de sodio y/o volumen deberá ser corregida antes de comenzar el tratamiento con esta asociación.

Si se produce hipotensión, el paciente deberá ser colocado en posición supina y, si es necesario, se deberá administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. El tratamiento puede continuarse una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

Deterioro de la función renal

No se requiere ajuste posológico para pacientes con deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina > 30 ml/min).

En pacientes susceptibles, la consecuencia de la inhibición del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) (por ej.: insuficiencia cardíaca severa), el tratamiento con drogas pertenecientes a los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de los receptores de la angiotensina, se han asociado a oliguria y/o uremia progresiva, y más raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Similares resultados han sido comunicados con valsartán.

En pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina < 30 ml/min y en pacientes sometidos a diálisis no hay datos disponibles para valsartán/hidroclorotiazida. Valsartán se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y no es eliminado por diálisis mientras que el clearance de hidroclorotiazida se logrará mediante diálisis.

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

El clearance renal de la hidroclorotiazida se compone de filtración pasiva y secreción activa en el túbulo renal. Como se espera para un compuesto que se depura casi exclusivamente a través de los riñones, la función renal tiene un marcado efecto sobre la cinética de la hidroclorotiazida (ver Contraindicaciones).



Deterioro de la función hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática leve a moderada sin colestasis. No obstante valsartán/hidroclorotiazida debe ser utilizado con precaución. La enfermedad hepática no altera significativamente la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

Otros trastornos metabólicos

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

Interacciones medicamentosas

El efecto antihipertensivo puede ser incrementado con el uso concomitante de otras drogas antihipertensivas.

La administración concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, o de otras drogas que pueden alterar los niveles de potasio (heparina, etc.) deberá hacerse con precaución y con frecuente control de potasio.

Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas se observaron aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad. No hay experiencia con el uso concomitante de valsartán y litio. En consecuencia, se recomienda el control de las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante.

En la monoterapia con valsartán no se hallaron interacciones farmacológicas de importancia clínica con las siguientes drogas: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

Pueden ocurrir las siguientes interacciones farmacológicas potenciales debido al componente tiazida de valsartán/hidroclorotiazida.

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (por ej. derivados del ácido salicílico, indometacina) puede disminuir la actividad diurética y antihipertensiva del componente tiazídico de valsartán/hidroclorotiazida. La hipovolemia coexistente puede inducir insuficiencia renal aguda.

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



El efecto hipocalémico de los diuréticos puede ser aumentado por diuréticos caluréticos, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico.

Pueden ocurrir hipocalemia o hipmagnesemia inducidas por tiazida como efectos no deseados, favoreciendo al comienzo de arritmias cardíacas inducidas por la digital.

Puede resultar necesario reajustar la posología de la insulina y de agentes antidiabéticos orales.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina, puede incrementar el efecto hiperglucémico de diazóxido, y puede reducir la excreción renal de drogas citotóxicas (por ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede ser aumentada por agentes anticolinérgicos (por ej. atropina, biperideno), aparentemente por disminución de la motilidad gastrointestinal y velocidad de vaciamiento estomacal.

En la literatura se ha informado acerca de la aparición de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

La colestiramina disminuye la absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida.

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento del calcio en suero.

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Los pacientes que reciben tratamiento con hidroclorotiazida en forma concomitante con carbamazepina pueden desarrollar hiponatremia. Por lo tanto estos pacientes deben ser aconsejados acerca de la posibilidad de una reacción hiponatremia y deberían ser monitoreados.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloqueantes de receptores de angiotensina, inhibidores ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con el uso de un agente único del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Debe monitorearse la presión sanguínea, función renal y electrolitos en pacientes tratados con DILCORAN D y otros agentes que afecten el RAAS. No se debe co-administrar aliskiren junto con DILCORAN D en pacientes con diabetes.

ANIBAL SALGUERO
AJUDERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

Evitar el uso de aliskiren con DILCORAN D en pacientes con deficiencia renal (GFR<60 ml/min).



Embarazo y Lactancia: debido al mecanismo de acción de los antagonistas de angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluido. Se ha informado que la exposición intrauterina a inhibidores de la ECA (una clase específica de medicamentos que actúan en el SRAA) administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre produce lesión y muerte fetal. Además, según datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre se ha asociado con un posible riesgo de defectos congénitos. La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está asociada con trombocitopenia fetal o neonatal, y puede estar asociada con otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Se han comunicado casos de abortos espontáneos, oligohidramnios e insuficiencia renal del neonato en mujeres embarazadas que inadvertidamente recibieron valsartán. Al igual que cualquier droga que actúa directamente sobre el SRAA, no deberá utilizarse valsartán/hidroclorotiazida durante el embarazo ni en mujeres que prevén embarazarse. Al prescribir fármacos que actúan en el SRAA a mujeres en edad de procrear, los profesionales sanitarios deben informarles sobre el posible riesgo que plantean durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante el tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida deberá ser discontinuado de inmediato (ver Contraindicaciones).

Se desconoce si valsartán se excreta en la leche humana. Valsartán fue excretado en la leche de ratas en período de lactancia. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y es excretada en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda el uso de valsartán/hidroclorotiazida en madres que amamantan.

Niños o adolescentes (menores de 18 años)

No existe experiencia con **DILCORAN D** en niños.

Ancianos de 65 años o mayores

Puede usar **DILCORAN D**.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

Al igual que con otras drogas antihipertensivas, se recomienda tener precaución cuando se conducen automóviles o se manejan maquinarias.

Datos de toxicidad preclínica

En una serie de estudios de toxicidad preclínica en varias especies animales con valsartán, hidroclorotiazida y la combinación de valsartán/hidroclorotiazida, no se encontraron indicios de toxicidad sistémica o en órganos efectores. En las ratas, las dosis altas de la combinación de valsartán/hidroclorotiazida (fue de 100:31,25 a 600:187,5 mg/kg de peso corporal) redujeron los parámetros eritrocitarios (eritrocitos,

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

LABORATORIOS CASASCO SAIC
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



hemoglobina, hematocrito) y modificaron la hemodinámica renal (elevación moderada o pronunciada de la urea plasmática, aumento de las concentraciones plasmáticas de potasio y magnesio y aumentos leves del volumen de orina y de los electrolitos urinarios, basofilia tubular mínima a leve e hipertrofia de las arteriolas aferentes con la dosis máxima). En los tíes (de 30:9, 375 a 400:125 mg/kg), los cambios fueron similares pero más intensos, sobre todo con las dosis más elevadas y en los niños, donde los trastornos resultaron en una nefropatía que incluyó un aumento de la urea y la creatinina.

Las dos especies presentaron hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que todos los trastornos se debieron al efecto farmacológico de la combinación de valsartán/hidroclorotiazida, que no es aditivo sino más bien sinérgico (potenciación de casi 10 veces con respecto a la administración del valsartán solo) y que produce una hipotensión prolongada, sobre todo en los tíes. En el ser humano, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales parece revestir importancia si se utilizan las dosis terapéuticas de la combinación de valsartán/hidroclorotiazida. Los resultados de toxicidad preclínica principales se atribuyen al efecto farmacológico de los compuestos, que parecen tener una acción sinérgica sin interacciones entre sí. En la práctica clínica, las acciones de los dos compuestos son aditivas y los resultados preclínicos no revisten importancia clínica.


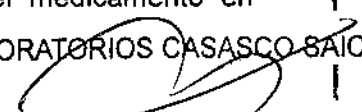
Carcinogénesis, mutagénesis

La combinación de valsartán/hidroclorotiazida no fue evaluada para determinar mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre los dos compuestos. No obstante, tanto valsartán como hidroclorotiazida han sido evaluados individualmente para determinar mutagenicidad, clastogenicidad y carcinogenicidad con resultados negativos.

Reacciones adversas: se han evaluado la inocuidad de valsartán/hidroclorotiazida en más de 4300 pacientes y, en general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias.

El siguiente cuadro se basa en las reacciones adversas de tres ensayos comparativos que incluyeron un total de 7616 pacientes, y en los que 4372 recibieron el valsartán asociado con la hidroclorotiazida. La incidencia total de reacciones adversas a valsartán/hidroclorotiazida fue similar a la del placebo. Todas las reacciones con una incidencia $\geq 1\%$ en el grupo de valsartán/hidroclorotiazida figuran en el siguiente cuadro, independientemente de su relación causa-efecto con el medicamento en investigación

Cuadro 1



 ANIBAL SALGUERO
 AFODERADO
 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
 Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
 FARMACÉUTICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 MAT. PROF. 12.437



(%)	Valsartán/HCTZ (%)	Placebo
	N = 4372†	N =
262		
Cefalea	3,7	14,5
Mareos	3,5	3,8
Rinofaringitis‡	2,4	1,9
Cansancio	1,6	1,5
Infección de las Vías Respiratorias Superiores	1,2	3,4
Tos	1,2	0,8
Diarrea	1,1	1,1
Artralgia	1,0	1,1
Lumbalgia	1,2	2,7

† Incluye todas las combinaciones de valsartán 80, 160 y 320 mg con HCTZ 12,5 y 25 mg.

‡ La rinofaringitis abarca la faringitis y la rinitis.

HCTZ = Hidroclorotiazida

Otras reacciones adversas con una frecuencia inferior al 1% comprendieron: dolor abdominal, epigastria, ansiedad, artritis, astenia, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareos posturales, dispepsia, disnea, sequedad de boca, disfunción eréctil, gastroenteritis, hiperhidrosis, hipoestesia, hipopotasemia, hipotensión, gripe, insomnio, espasmos musculares, distensión muscular, náuseas, congestión nasal, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpaciones, parestesia, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, pirexia, congestión sinusal, sinusitis, somnolencia, esguinces, síncope, taquicardia, acúfenos, infección urinaria, vértigo, infección vírica, vista borrosa, trastornos de la vista. Se ignora si estos efectos guardaban una relación causa-efecto con el tratamiento.

Los datos de farmacovigilancia revelaron casos muy raros de edema angioneurótico, exantema, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad o alergia, entre ellas enfermedad del sueño y vasculitis. Asimismo, se han comunicado casos muy raros de insuficiencia renal y mialgia, y algunos casos de edema pulmonar inducido por la hidroclorotiazida con infiltración granulocítica y depósito de IgG en las membranas alveolares. El edema pulmonar no cardiogénico podría constituir una reacción inmunitaria idiosincrásica rara a la hidroclorotiazida.

Hallazgos de laboratorio

En el 3,7% de los pacientes tratados con valsartán/hidroclorotiazida se observó una disminución $\geq 20\%$ del potasio sérico con respecto a los que recibieron el placebo (3,1%) (ver Precauciones).

ANIBAL SALGUERO
APROBADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PRGF. 12.437



En ensayos clínicos comparativos el 1,9% y el 14,7% de los pacientes tratados con valsartán/hidroclorotiazida presentaron elevaciones de la creatinina y del nitrógeno ureico en sangre, frente al 0,4% y el 6,3%, respectivamente, de los que recibieron el placebo. Se registró neutropenia en el 0,1% de los pacientes tratados con valsartán/hidroclorotiazida frente al 0,4% con el placebo.

Valsartán

En los ensayos clínicos sobre la monoterapia con el valsartán se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales con una incidencia inferior al 1% independientemente de su relación causa-efecto con el medicamento en investigación: disminución de la libido, insuficiencia renal aguda, elevaciones ocasionales de los parámetros de la función hepática.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida ha sido ampliamente prescrita durante muchos años, por lo general en dosis superiores a las contenidas en la asociación valsartán/hidroclorotiazida. Se han observado los siguientes efectos adversos en los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos solos, incluyendo hidroclorotiazida.

Trastornos electrolíticos y metabólicos (ver Precauciones)

Otros

Frecuentes: urticaria y otras formas de rash, pérdida del apetito, náuseas y vómitos leves, hipotensión postural la cual puede estar agravada por el uso de alcohol, anestésicos o sedantes, y disfunción eréctil.

Raros: fotosensibilidad, dolor abdominal, constipación, diarrea, colestasis intrahepática o ictericia, arritmias cardíacas, cefalea, mareo o aturdimiento, trastornos del sueño, depresión, parestesias, trastornos de la visión, trombocitopenia, a veces con púrpura.

Muy raros: vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Sobredosificación: la sobredosificación con valsartán pueden generar una marcada hipotensión, que podría conducir a una depresión del nivel de conciencia, colapso circulatorio y/o shock. Si la ingestión es reciente, deberá inducirse el vómito. De lo contrario, el tratamiento usual sería la infusión intravenosa de solución salina normal. Valsartán no puede ser eliminado por medio de hemodiálisis debido a su fuerte unión a las proteínas plasmáticas, mientras que el clearance de hidroclorotiazida será logrado mediante diálisis.

ANIBAL SALGUEIRO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12:437

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.



Presentación: envases con 7, 10, 14, 28, 30, 42, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura entre 15 y 30°C.
- Proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 57.425

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boycá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

ANIBAL SALGUERO
APODERADO
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO SAIC

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12437