



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-73373563-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-73373563-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIAPRESAN TRIPLE 160/12,5/5; 160/12,5/10; 160/25/5; 160/25/10 y 320/25/10 / VALSARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA – AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – AMLODIPINA 5 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 6,93 mg); VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – AMLODIPINA 10 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 13,86 mg); VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg – AMLODIPINA 5 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 6,93 mg); VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg – AMLODIPINA 10 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 13,86 mg); y VALSARTAN 320 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg – AMLODIPINA 10 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 13,86 mg); aprobada por Certificado N° 59.186.

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 y Circular N° 4/13.

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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma QUÍMICA MONTPELLIER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIAPRESAN TRIPLE 160/12,5/5; 160/12,5/10; 160/25/5; 160/25/10 y 320/25/10 / VALSARTAN – HIDROCLOROTIAZIDA – AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – AMLODIPINA 5 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 6,93 mg); VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – AMLODIPINA 10 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 13,86 mg); VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg – AMLODIPINA 5 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 6,93 mg); VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg – AMLODIPINA 10 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 13,86 mg); y VALSARTAN 320 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg – AMLODIPINA 10 mg (COMO AMLODIPINA BESILATO 13,86 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-85872219-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-85872565-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.186, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-73373563-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**DIAPRESAN® TRIPLE**  
**VALSARTÁN/HIDROCLOROTIAZIDA/AMLODIPINA**

Comprimidos recubiertos  
Industria Argentina  
Venta bajo receta

### COMPOSICIÓN

DIAPRESAN® TRIPLE 160/12,5/5, cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán.....160 mg  
Hidroclorotiazida.....12,5 mg  
Amlodipina (equivalente a 6,93 mg de amlodipina besilato).....5 mg

Excipientes: polvo de celulosa 50 mg; crospovidona 20 mg; dióxido de silicio coloidal 3 mg; estearato de magnesio vegetal 4 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg; Laca recubrimiento color (HPMC 2,16 mg - copovidona 1,98 mg - polidextrosa 1,40 mg - polietilenglicol 900 mcg - triglicéridos caprílico /cáprico 410 mcg - dióxido de titanio 2,16 mg); colorante azul brillante 23 mcg; Laca recubrimiento brillo (HPMC 675 mcg - polietilenglicol 75 mcg); sacarina sódica 15 mcg.

DIAPRESAN® TRIPLE 160/12,5/10, cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán.....160 mg  
Hidroclorotiazida.....12,5 mg  
Amlodipina (equivalente a 13,86 mg de amlodipina besilato).....10 mg

Excipientes: polvo de celulosa 50 mg; crospovidona 20 mg; dióxido de silicio coloidal 3 mg; estearato de magnesio vegetal 4 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg; Laca recubrimiento color (HPMC 2,16 mg - copovidona 1,98 mg - polidextrosa 1,40 mg - polietilenglicol 900 mcg - triglicéridos caprílico /cáprico 410 mcg - dióxido de titanio 2,16 mg); colorante rojo punzo 4R 450 mcg; Laca recubrimiento brillo (HPMC 675 mcg - polietilenglicol 75 mcg); sacarina sódica 15 mcg.

DIAPRESAN® TRIPLE 160/25/5, cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán.....160 mg  
Hidroclorotiazida.....25 mg  
Amlodipina (equivalente a 6,93 mg de amlodipina besilato).....5 mg

Excipientes: polvo de celulosa 50 mg; crospovidona 20 mg; dióxido de silicio coloidal 3 mg; estearato de magnesio vegetal 4 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg; Laca

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO  
APODERADO

recubrimiento color (HPMC 2,16 mg - copovidona 1,98 mg - polidextrosa 1,40 mg - polietilenglicol 900 mcg - triglicéridos caprílico /cáprico 410 mcg - dióxido de titanio 2,16 mg); Laca recubrimiento brillo (HPMC 675 mcg - polietilenglicol 75 mcg); sacarina sódica 15 mcg.

DIAPRESAN® TRIPLE 160/25/10, cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán.....160 mg

Hidroclorotiazida.....25 mg

Amlodipina (equivalente a 13,86 mg de amlodipina besilato).....10 mg

Excipientes: polvo de celulosa 50 mg; crospovidona 20 mg; dióxido de silicio coloidal 3 mg; estearato de magnesio vegetal 4 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg; Laca recubrimiento color (HPMC 2,16 mg - copovidona 1,98 mg - polidextrosa 1,40 mg - polietilenglicol 900 mcg - triglicéridos caprílico /cáprico 410 mcg - dióxido de titanio 2,16 mg); laca alumínica azul brillante al 11% 135 mcg; laca alumínica amarillo quinoleína al 30% 90 mcg; Laca recubrimiento brillo (HPMC 675 mcg - polietilenglicol 75 mcg); sacarina sódica 15 mcg.

DIAPRESAN® TRIPLE 320/25/10, cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán.....320 mg

Hidroclorotiazida.....25 mg

Amlodipina (equivalente a 13,86 mg de amlodipina besilato).....10 mg

Excipientes: polvo de celulosa 100 mg; crospovidona 40 mg; dióxido de silicio coloidal 6 mg; estearato de magnesio vegetal 8 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 600 mg; Laca recubrimiento color (HPMC 4,32 mg - copovidona 3,96 mg - polidextrosa 2,80 mg - polietilenglicol 1,8 mg - triglicéridos caprílico /cáprico 820 mcg - dióxido de titanio 4,32 mg); colorante amarillo ocaso 27 mcg; Laca recubrimiento brillo (HPMC 1,35 mg - polietilenglicol 150 mcg); sacarina sódica 30 mcg.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de los receptores de la angiotensina II (valsartán) en combinación con un antagonista de los canales de calcio - derivado dihidropiridínico(amlodipina) y un diurético tiazídico (hidroclorotiazida). Código ATC: C09DX01.

## INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial como sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de amlodipina, valsartán

e hidroclorotiazida, tomada en formulaciones individuales de cada uno de los tres componentes por separado o en una formulación de dos componentes más la de un componente sólo.

## CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacodinamia

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

#### *Amlodipina:*

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

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, la amlodipina produce vasodilatación y ello a su vez una reducción de las tensiones arteriales en bipedestación y decúbito supino. Dichos descensos de la 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 pacientes de edad avanzada.

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

Al igual de lo que sucede con otros antagonistas del calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la implantación de un marcapasos) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco, sin afectación significativa de la  $dp/dt$  ni de la

presión telediastólica ventricular izquierda o del volumen telediastólico. En los estudios de hemodinamia, la amlodipina no se asoció con un efecto inótrono negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, ni con betabloqueantes a seres humanos.

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad:

Uso en pacientes con hipertensión: se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipina o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular aterosclerosa documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%) o, hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipina y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) p=0,65. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipina en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las

causas entre el tratamiento basado en amlodipina y en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### *Valsartán:*

El valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

#### *Eficacia clínica y seguridad:*

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2-4 semanas.

#### *Hidroclorotiazida:*

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , tal vez compitiendo por el lugar del  $\text{Cl}^-$ , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro, e indirectamente, reduciendo el volumen plasmático, con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

#### *Cáncer de piel no-melanoma (CPNM):*

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre la hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) y 8.629 casos de cáncer de labio (carcinoma de células escamosas - CCE) emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció a una Odds Ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en

el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el CCE y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg).

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana.

VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir "aliskirén" a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares e ictus, y los acontecimientos adversos y adversos graves (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) fueron más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo.

### **Farmacocinética**

*Linealidad:* la farmacocinética de la amlodipina, el valsartán y la hidroclorotiazida es lineal.

#### *Amlodipina*

*Absorción:* la amlodipina alcanza su concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) 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 la amlodipina.

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

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

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

### *Valsartán*

Absorción: 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 - AUC) al valsartán en un 40% aproximadamente, así como la C<sub>máx</sub> en cerca del 50%; no obstante, 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas del valsartán son semejantes en los grupos que reciben el fármaco con alimentos o en ayunas. Dicha reducción del AUC. Sin embargo,, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que puede administrarse con o sin alimentos.

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

Biotransformación/Metabolismo: 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 (inferiores al 10% del ABC del valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación: presenta una cinética multiexponencial de eliminación ( $t_{1/2\alpha} < 1h$  y  $t_{1/2\beta}$  de 9 horas aproximadamente). 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 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 es de 6 horas.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO  
APODERADO

### *Hidroclorotiazida:*

**Absorción:** la absorción de la hidroclorotiazida es rápida (T<sub>máx</sub> de unas 2 hs) tras la administración oral. El aumento del AUC medio es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. La coadministración de alimentos aumenta o, reduce la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y no reviste interés clínico. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70% tras la administración oral.

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

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

**Eliminación:** se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. La cinética de la hidroclorotiazida no cambia con la administración múltiple y la acumulación del 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:*

La amlodipina, el valsartán y la hidroclorotiazida alcanzan sus C<sub>max</sub> 6 u 8 horas, 3 horas y 2 horas después de la administración oral a adultos sanos, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de la amlodipina, el valsartán y la hidroclorotiazida son idénticos a los que se observan con las formulaciones individuales.

### **Poblaciones especiales:**

- Pacientes pediátricos (menores de 18 años): no se dispone de datos farmacocinéticos.
- Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores): el tiempo hasta obtener las C<sub>max</sub> de amlodipina es similar al de los pacientes jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de la amlodipina tiende a declinar, causando aumentos en el AUC y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio del valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

La exposición sistémica al valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero esto ha demostrado no tener significancia clínica.

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos habituales.

- Insuficiencia renal: la farmacocinética de la amlodipina no se afecta significativamente. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual.

En presencia de una insuficiencia renal, las Cmax promedio y los valores del AUC de la hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de la hidroclorotiazida.

En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. La asociación amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicada en estos pacientes y aquellos con anuria o sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática: los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de la amlodipina. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de la amlodipina, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición al valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, la asociación de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.

## Estudios Clínicos

### *Amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida:*

La asociación de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida fue estudiada en un ensayo clínico doble ciego, con control activo, en pacientes hipertensos. Un total de 2.271 pacientes con hipertensión de moderada a grave (la presión arterial basal media sistólica/diastólica fue 170/107 mmHg) recibieron tratamiento con 10 mg/320 mg/25 mg de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida, 320 mg/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida, 10 mg/320 mg de amlodipina/valsartán, o 25 mg/10 mg de hidroclorotiazida/amlodipina. Al inicio del ensayo a los pacientes se les asignaron dosis más bajas de su tratamiento de

combinación y se titularon para recibir la dosis completa de tratamiento a partir de la semana 2.

En la semana 8, las reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica fueron 39,7/24,7 mmHg con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida, 32,0/19,7 mmHg con valsartán/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartán, y 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/hidroclorotiazida. El tratamiento de combinación triple fue estadísticamente superior en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica a cada una de los tres tratamientos de combinación dual.

Las reducciones con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida en la presión arterial sistólica/diastólica fueron 7,6/5,0 mmHg mayores que con valsartán/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg mayores que con amlodipina/valsartán, y 8,2/5,3 mmHg mayores que con amlodipina/hidroclorotiazida. El efecto completo en la reducción de la presión arterial se alcanzó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con la dosis máxima de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida. La proporción de pacientes que alcanzaron el control de la presión arterial (<140/90 mmHg) con la asociación triple fue estadísticamente mayor (71%) en comparación a cada una de los tres tratamientos de combinación dual (45-54%) ( $p < 0,0001$ ).

En un subgrupo de 283 pacientes en los que se realizó monitorización ambulatoria de la presión arterial, se observaron reducciones clínica y estadísticamente superiores de la presión arterial sistólica y diastólica en 24 horas con la combinación triple en comparación con el valsartán/hidroclorotiazida, valsartán/amlodipina, e hidroclorotiazida/amlodipina.

### **Datos sobre toxicidad preclínica**

#### *Amlodipina/Valsartán/Hidroclorotiazida:*

En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipina, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartán y amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo para uso clínico en humanos.

En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia yuxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4 semanas del período de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.

La combinación de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que se comercializan desde hace mucho tiempo. Sin embargo, la amlodipina, el valsartán y la hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

### *Amlodipina*

Toxicología reproductiva: los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad: no hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio con ratas en el que ratas machos fueron tratadas con amlodipina besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y de la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis: las ratas y los ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble\* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones, pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

\* Basado en un paciente de 50 kg de peso

### *Valsartán:*

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, no revelaron ningún riesgo específico para el humano.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO  
APODERADO

descendencia. Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno ureico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En monos títes, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes, aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico del valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en monos títes. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener relevancia.

#### *Hidroclorotiazida:*

Se han realizado estudios por separado con hidroclorotiazida de mutagénesis, clastogénesis, función reproductora y carcinogénesis, con resultados negativos.

La hidroclorotiazida no fue teratogénica y no tuvo efectos sobre la fertilidad y concepción. No se reveló potencial teratogénico en las 3 especies de animales testeados, dándoles dosis que eran por lo menos 10 veces mayores que las dosis recomendadas para humanos (~1 mg/kg). Una disminución en la ganancia de peso en las crías de ratas lactantes se atribuyó a la alta dosis (15 veces la dosis humana) y los efectos diuréticos de la hidroclorotiazida, con los consiguientes efectos sobre la producción de leche.

#### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada de Diapresan® Triple es de un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana.

Antes de cambiar a Diapresan® Triple, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de este medicamento ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida es 10 mg/320 mg/25 mg respectivamente.

#### Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de este medicamento, 10 mg/320 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes. Cuando los pacientes hipertensos de edad avanzada sean candidatos a Diapresan® Triple, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipina.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años): no existe una recomendación de uso específica para Diapresan® Triple en la población pediátrica para la indicación de hipertensión arterial esencial.

Insuficiencia renal: debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Diapresan® Triple está contraindicada en pacientes con anuria, pacientes sometidos a diálisis y con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: debido al componente valsartán, Diapresan® Triple está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto este medicamento no es adecuado para este grupo de pacientes. No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos candidatos con insuficiencia hepática se les cambie a Diapresan® Triple, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipina.

#### Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria

Dado que se dispone de una experiencia limitada de uso de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, se recomienda precaución.

Forma de administración: Diapresan® Triple puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda ingerir con un poco de agua.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- Uso concomitante de medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ej.: cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

## ADVERTENCIAS

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de la amlodipina en las crisis hipertensivas.
- Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen: en un ensayo clínico controlado en pacientes con hipertensión no complicada de moderada a grave se observó una hipotensión excesiva, incluyendo hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida (10 mg/320 mg/25 mg) en comparación al 1,8% de los pacientes con valsartán/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), el 0,4% de los pacientes con amlodipina/valsartán (10 mg/320 mg), y el 0,2% de los pacientes con hidroclorotiazida/amlodipina (25 mg/10 mg).  
En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con este medicamento. La asociación amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o de volumen preexistente.  
Si se presenta una hipotensión excesiva con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez que la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.
- Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos:



Amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida: en un ensayo clínico controlado, los efectos contrarios de 320 mg de valsartán y de 25 mg de hidroclorotiazida sobre las concentraciones de potasio en suero se compensaron bastante uno a otro en muchos pacientes. En otros pacientes, uno u otro efecto puede predominar. Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.

Valsartán: no se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (por ej.: heparina). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida: el tratamiento con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiperpotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo, nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, debe interrumpirse la administración del medicamento hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente.

En el caso que durante el tratamiento con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente los electrolitos, especialmente potasio, sodio y magnesio.

- Insuficiencia renal: los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Diapresan® Triple se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico. Este medicamento

está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis.

No es necesario ajustar la dosis de Diapresan® Triple en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

- Trasplante renal: actualmente no existe experiencia en el uso seguro de este medicamento en pacientes que hayan recibido recientemente un trasplante renal.
- Insuficiencia hepática: el valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de la amlodipina se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones respecto a la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán, por lo que Diapresan® Triple no resulta adecuado en este grupo de pacientes.
- Angioedema: en pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Diapresan® Triple debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que lo desarrollen y no se les debe volver a administrar.
- Embarazo: no se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, debe iniciarse un tratamiento alternativo.
- Hiperaldosteronismo primario: estos pacientes no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de Diapresan® Triple no está recomendado en esta población.
- Lupus eritematoso sistémico: se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.
- Otras alteraciones metabólicas: los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Debido al componente hidroclorotiazida, Diapresan® Triple está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática. La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de

ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia, así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Diapresan® Triple está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de este medicamento si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

- Fotosensibilidad: se han notificado casos con los diuréticos tiazídicos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento con Diapresan® Triple aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

- Glaucoma agudo de ángulo estrecho, derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho: los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo estrecho no tratado puede producir la pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo estrecho se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

- Cáncer de piel no-melanoma: se ha observado un aumento del riesgo de CPNM, CBC y CEC) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de la hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

- Test antidopaje: este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en estos tests.

## PRECAUCIONES

- Estenosis de la arteria renal: Diapresan® Triple debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.
- Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria/post-infarto de miocardio: en pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azoemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con el valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal. En el

estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipina (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció la amlodipina con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo la amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de Diapresan® Triple, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

- Estenosis valvular aórtica y mitral: como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.
- General: debe tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores): se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de Diapresan® Triple, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes. Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas: los pacientes tratados con Diapresan® Triple y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio. La amlodipina puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si se presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida. Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.

Sin embargo, es importante tener en consideración que Diapresan® Triple puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos.

No se recomienda el uso concomitante:

<b>Componente individual de Diapresan® Triple</b>	<b>Interacciones observadas con los siguientes agentes</b>	<b>Efecto de la interacción con otros medicamentos</b>
Valsartán e hidroclorotiazida	Litio	Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Diapresan® Triple. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.
Valsartán	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio	Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.
Amlodipina	Pomelo o jugo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipina con pomelo o jugo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Se requiere precaución con el uso concomitante:

<b>Componente individual de Diapresan® Triple</b>	<b>Interacciones observadas con los siguientes agentes</b>	<b>Efecto de la interacción con otros medicamentos</b>
Amlodipina	Inhibidores CYP3A4	El uso concomitante de la amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa como ritonavir, antifúngicos azólicos (por ej.: ketoconazol, itraconazol,)), macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en personas de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
	Inductores CYP3A4	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (anticonvulsivantes [por ej.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan]).

	Simvastatina	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición la estatina en comparación con la administración sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipina.
	Dantroleno (infusión) y verapamilo	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la misma.
Valsartán e hidroclorotiazida	Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos	Pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante puede llevar a un empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
Valsartán	Inhibidores del transportador de recaptación o del transportador de eflujo.	Los resultados de un estudio in vitro con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) puede



		aumentar la exposición sistémica a valsartán.
Hidroclorotiazida	Barbitúricos o narcóticos	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (por ej.: mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.
	Amantadina	Las tiazidas, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.
	Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica	La biodisponibilidad de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (por ej.: atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazida.
	Agentes antidiabéticos (orales e insulina)	Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.
	Metformina	La metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

	Betabloqueantes y diazóxido	El uso concomitante con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia y pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
	Ciclosporina	El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
	Agentes citotóxicos	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (por ej.: ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.
	Glucósidos digitálicos	La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos (por ej.: digoxina).
	Contrastes yodados	En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.
	Resinas de intercambio iónico	La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, se encuentra disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto subterapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de ambos, de forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la Interacción.

Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de potasio	El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos calluréticos, corticosteriodes, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida.
Medicamentos que afectan las concentraciones séricas de sodio	El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo.
Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes	Debido al riesgo de hipopotasemia, debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.
Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol) ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona.
Metildopa	Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ej.: tubocuramina)	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare
Otros medicamentos antihipertensivos	Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos (por ej.: guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARA II e inhibidores directos de la renina
Aminas presoras (por ej.: noradrenalina, adrenalina)	La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.
Vitamina D y sales de calcio	La administración de diuréticos tiazídicos, puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes predispuestos a la misma (por ej.: hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Alcohol: la administración concomitante tiene un efecto reductor sobre la presión arterial, que puede potenciar la hipotensión ortostática.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskirén: los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la

función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

## **USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

Amlodipina: no se ha establecido la seguridad de la amlodipina durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán: no se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Hidroclorotiazida: hay limitada experiencia sobre su uso durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO  
APODERADO

Amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida: no hay experiencia sobre el uso de esta asociación en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de Diapresan® Triple durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres.

## Lactancia

La amlodipina se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipina en los lactantes. No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipina durante la lactancia.

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda su uso durante la lactancia.

## REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de la asociación amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida presentado a continuación se basa en los estudios clínicos realizados con este medicamento y el perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de la amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida ha sido evaluada con la dosis máxima de 10 mg /320 mg/25 mg en un ensayo clínico controlado a corto plazo (8 semanas) con 2.271 pacientes, 582 recibieron esta combinación. Las reacciones adversas fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria y sólo de forma infrecuente requirieron la discontinuación del tratamiento. En este ensayo clínico controlado con placebo, las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento fueron mareo e hipotensión (0,7%).

En el ensayo clínico controlado de 8 semanas, no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas con la triple terapia de tratamiento en comparación con los efectos conocidos de la monoterapia o los componentes del tratamiento dual. Los cambios observados en los parámetros de laboratorio con la combinación de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida fueron menores y concordaron con el mecanismo de acción farmacológico de los agentes en monoterapia. La presencia de valsartán en la triple combinación atenuó el efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida.

Tabla de reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a la amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida y a amlodipina, valsartán e HCT de forma individual. Muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ;

raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ , frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Amlodipina/ Valsartán/Hidroclorotiazida	Amlodipina	Valsartán	Hidroclorotiazida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)				Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea				Muy raras
	Hemoglobina y hematocrito disminuidos			Frecuencia no conocida	
	Anemia hemolítica				Muy raras
	Leucopenia		Muy raras		Muy raras
	Neutropenia			Frecuencia no conocida	
	Trombocitopenia, a veces con púrpura		Muy raras	Frecuencia no conocida	Raras

	Anemia aplásica				Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		Muy raras	Frecuencia no conocida	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes			
	Hipercalcemia	Poco frecuentes			Raras
	Hiperglucemia		Muy raras		Raras
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes			
	Hiperuricemia	Poco frecuentes			Frecuentes
	Alcalosis hipoclorémica				Muy raras
	Hipopotasemia	Frecuentes			Muy frecuentes
	Hipomagnesemia				Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes			Frecuentes
	Empeoramiento del estado metabólico diabético				Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión		Poco frecuentes		Raras
	Insomnio/trastornos del sueño	Poco frecuentes	Poco frecuentes		Raras



	Cambios del estado de ánimo		Poco frecuentes		
	Confusión		Raras		
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuentes			
	Mareo	Frecuentes	Frecuentes		Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes			
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Síndrome extrapiramidal		Frecuencia no conocida		
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes		Raras
	Hipertonía		Muy raras		
	Letargia	Poco frecuentes			
	Parestesia	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Neuropatía periférica, neuropatía	Poco frecuentes	Muy raras		
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes		
	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Temblor		Poco frecuentes		
	Hipoestesia		Poco frecuentes		

Trastornos oculares	Glaucoma agudo de ángulo cerrado				Frecuencia no conocida
	Alteración visual		Poco frecuentes		
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes		Raras
	Derrame coroideo				Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Poco frecuentes		
	Vértigo	Poco frecuentes		Poco frecuentes	
Trastornos cardíacos	Palpitaciones		Frecuentes		
	Taquicardia	Poco frecuentes			
	Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular)		Muy raras		Raras
	Infarto de miocardio		Muy raras		
Trastornos vasculares	Rubor		Frecuentes		
	Hipotensión	Frecuentes	Poco frecuentes		
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes			Frecuentes
	Flebitis, tromboflebitis	Poco frecuentes			

	Vasculitis		Muy raras	Frecuencia no conocida	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes	
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis				Muy raras
	Rinitis		Poco frecuentes		
	Irritación de la garganta	Poco frecuentes			
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Halitosis	Poco frecuentes			
	Alteración de los hábitos intestinales		Poco frecuentes		
	Estreñimiento				Raras
	Disminución del apetito				Frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes		Raras
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes		

	Gastritis		Muy raras		
	Hiperplasia gingival		Muy raras		
	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes		Frecuentes
	Pancreatitis		Muy raras		Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes		Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada		Muy raras**	Frecuencia no conocida	
	Hepatitis		Muy raras		
	Colestasis intrahepática, ictericia		Muy raras		Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia		Poco frecuentes		
	Angioedema		Muy raras	Frecuencia no conocida	
	Dermatitis bullosa			Frecuencia no conocida	

Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo				Muy raras
Eritema multiforme		Muy raras		Frecuencia no conocida
Exantema		Poco frecuentes		
Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
Reacciones de fotosensibilidad *		Muy raras		Raras
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	
Púrpura		Poco frecuentes		Raras
Erupción		Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes
Decoloración de la piel		Poco frecuentes		
Urticaria y otras formas de erupción		Muy raras		Frecuentes

	Vasculitis necrotizante y necrósis epidérmica tóxica		Frecuencia no conocida		Muy raras
	Dermatitis exfoliativa		Muy raras		
	Síndrome de Stevens-Johnson		Muy raras		
	Edema de Quincke		Muy raras		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia		Poco frecuentes		
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes			
	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes		Frecuencia no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes			
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	
	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes			
	Hinchazón de tobillos		Frecuentes		
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sanguínea elevada	Poco frecuentes		Frecuencia no conocida	

	Trastorno de la micción		Poco frecuentes		
	Nicturia		Poco frecuentes		
	Polaquiuria	Frecuentes	Poco frecuentes		
	Disfunción renal				Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal aguda	Poco frecuentes			Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal			Frecuencia no conocida	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes		Frecuentes
	Ginecomastia		Poco frecuentes		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Abasia, alteraciones de la marcha	Poco frecuentes			
	Astenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes		Frecuencia no conocida
	Molestia, malestar general	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
	Dolor en el pecho no cardíaco	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Edema	Frecuentes	Frecuentes		

	Dolor		Poco frecuentes		
	Fiebre				Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Aumento de los lípidos				Muy frecuentes
	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes			
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes			
	Glucosuria				Raras
	Disminución del potasio sanguíneo	Poco frecuentes			
	Aumento del potasio sanguíneo			Frecuencia no conocida	
	Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes		
	Pérdida de peso		Poco frecuentes		

\* Ver Advertencias y precauciones.

Fotosensibilidad \*\* En su mayoría coincidiendo con colestasis.

Descripción de determinadas reacciones adversas.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Síntomas**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO  
 APODERADO



No hay experiencia de sobredosis con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipina puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipina se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

## Tratamiento

*Amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida:* la hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis con amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

*Amlodipina:* si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipina ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipina. Es poco probable que amlodipina se elimine mediante hemodiálisis.

*Valsartán:* es poco probable que el valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

*Hidroclorotiazida:* la sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos. No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

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

*Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115*

*Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777*

## PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos

Química Montpellier S.A.  
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina  
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.  
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

# Montpellier

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente, variación admitida entre 15°C y 30°C. No retirar del envase hasta el momento de su uso.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

### **QUIMICA MONTEPELLIER S.A.**

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

***"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"***

**Certificado N°: 59.186**

**Fecha de última revisión: .... / ... / ....**

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO  
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-73373563 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.13 12:42:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.13 12:42:41 -03:00

**PROYECTO DE  
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**DIAPRESAN® TRIPLE  
VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA/AMLODIPINA**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar **DIAPRESAN® TRIPLE**.

Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

**"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas"**

### COMPOSICIÓN

DIAPRESAN® TRIPLE 160/12,5/5, cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán.....160 mg  
Hidroclorotiazida.....12,5 mg  
Amlodipina (equivalente a 6,93 mg de amlodipina besilato).....5 mg  
Excipientes: polvo de celulosa 50 mg; crospovidona 20 mg; dióxido de silicio coloidal 3 mg; estearato de magnesio vegetal 4 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg; laca recubrimiento color (HPMC 2,16 mg - copovidona 1,98 mg - polidextrosa 1,40 mg - polietilenglicol 900 mcg - triglicéridos caprílico /cáprico 410 mcg - dióxido de titanio 2,16 mg); colorante azul brillante 23 mcg; laca recubrimiento brillo (HPMC 675 mcg - polietilenglicol 75 mcg); sacarina sódica 15 mcg.

DIAPRESAN® TRIPLE 160/12,5/10, cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán.....160 mg  
Hidroclorotiazida.....12,5 mg  
Amlodipina (equivalente a 13,86 mg de amlodipina besilato).....10 mg  
Excipientes: polvo de celulosa 50 mg; crospovidona 20 mg; dióxido de silicio coloidal 3 mg; estearato de magnesio vegetal 4 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg; laca recubrimiento color (HPMC 2,16 mg - copovidona 1,98 mg - polidextrosa 1,40 mg - polietilenglicol 900 mcg - triglicéridos caprílico /cáprico 410 mcg - dióxido de titanio 2,16 mg); colorante rojo punzo 4R 450 mcg; laca recubrimiento brillo (HPMC 675 mcg - polietilenglicol 75 mcg); sacarina sódica 15 mcg.

DIAPRESAN® TRIPLE 160/25/5, cada comprimido recubierto contiene:

Valsartán.....160 mg  
Hidroclorotiazida.....25 mg

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

GERMAN FERNANDEZ OTERO  
APODERADO

Amlodipina (equivalente a 6,93 mg de amlodipina besilato).....5 mg  
Excipientes: polvo de celulosa 50 mg; crospovidona 20 mg; dióxido de silicio coloidal 3 mg; estearato de magnesio vegetal 4 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg; laca recubrimiento color (HPMC 2,16 mg - copovidona 1,98 mg - polidextrosa 1,40 mg - polietilenglicol 900 mcg - triglicéridos caprílico /cáprico 410 mcg - dióxido de titanio 2,16 mg); laca recubrimiento brillo (HPMC 675 mcg - polietilenglicol 75 mcg); sacarina sódica 15 mcg.

DIAPRESAN® TRIPLE 160/25/10, cada comprimido recubierto de contiene:

Valsartán.....160 mg  
Hidroclorotiazida.....25 mg  
Amlodipina (equivalente a 13,86 mg de amlodipina besilato).....10 mg  
Excipientes: polvo de celulosa 50 mg; crospovidona 20 mg; dióxido de silicio coloidal 3 mg; estearato de magnesio vegetal 4 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg; laca recubrimiento color (HPMC 2,16 mg - copovidona 1,98 mg - polidextrosa 1,40 mg - polietilenglicol 900 mcg - triglicéridos caprílico /cáprico 410 mcg - dióxido de titanio 2,16 mg); laca alumínica azul brillante al 11% 135 mcg; laca alumínica amarillo quinoleína al 30% 90 mcg; laca recubrimiento brillo (HPMC 675 mcg - polietilenglicol 75 mcg); sacarina sódica 15 mcg.

DIAPRESAN® TRIPLE 320/25/10, cada comprimido recubierto de contiene:

Valsartán.....320 mg  
Hidroclorotiazida.....25 mg  
Amlodipina (equivalente a 13,86 mg de amlodipina besilato).....10 mg  
Excipientes: polvo de celulosa 100 mg; crospovidona 40 mg; dióxido de silicio coloidal 6 mg; estearato de magnesio vegetal 8 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 600 mg; laca recubrimiento color (HPMC 4,32 mg - copovidona 3,96 mg - polidextrosa 2,80 mg - polietilenglicol 1,8 mg - triglicéridos caprílico /cáprico 820 mcg - dióxido de titanio 4,32 mg); colorante amarillo ocaso 27 mcg; laca recubrimiento brillo (HPMC 1,35 mg - polietilenglicol 150 mcg); sacarina sódica 30 mcg.

## 1. ¿QUÉ ES DIAPRESAN® TRIPLE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Diapresan® Triple es un medicamento que contiene tres principios activos:

- Amlodipina: pertenece a un grupo de fármacos llamados "antagonistas de los canales del calcio" y actúa evitando que el calcio penetre en la pared del vaso sanguíneo.
- Valsartán: pertenece a un grupo de fármacos llamados "antagonistas del receptor de la angiotensina II" y actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.  
GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO  
APODERADO

- Hidroclorotiazida: pertenece a un grupo de fármacos llamados "diuréticos tiazídicos" y actúa aumentando la producción de orina.

Diapresan® Triple se utiliza para tratar la presión arterial elevada en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida, tomada en formulaciones individuales de cada uno de los tres componentes por separado o en una formulación de dos componentes más la de un componente sólo.

## 2. ANTES DE TOMAR DIAPRESAN® TRIPLE

### No tome Diapresan® Triple:

- Si es alérgico a la amlodipina o a cualquier otro antagonista de los canales del calcio, al valsartán, a la hidroclorotiazida, medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecciones), o a alguno de los excipientes.
- Si está embarazada de más de 3 meses. Sin embargo, se recomienda evitar también al inicio del embarazo).
- Si tiene alguna enfermedad grave en el hígado.
- Si tiene alguna enfermedad grave en los riñones, no puede orinar (anuria) o si está sometido a diálisis.
- Si tiene disminuidos los niveles de potasio y sodio en la sangre.
- Si tiene aumentado el nivel de calcio en la sangre.
- Si tiene una enfermedad llamada "gota".
- Si tiene una disminución de la presión arterial (hipotensión).
- Si tiene un estrechamiento de la válvula de la aorta (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una situación en la que su corazón no puede suministrar suficiente sangre al cuerpo).
- Si tiene insuficiencia cardíaca.
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y lo está tratando con algún medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskirén.

### Tenga especial cuidado con Diapresan® Triple e infórmele a su médico:

- Si tiene disminuidos los niveles de potasio o magnesio en la sangre.
- Si tiene disminuido el nivel de sodio en la sangre.
- Si tiene aumentado el nivel de calcio en la sangre (con o sin síntomas tales como náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, orinar con mayor frecuencia, sed, contracciones musculares y debilidad muscular).
- Si tiene problemas en los riñones, se ha sometido a un trasplante de riñón o si le han informado que sufre un estrechamiento de las arterias del riñón.
- Si tiene problemas en el hígado.

- Si tiene o ha tenido algún problema en el corazón (por ej.: infarto), insuficiencia cardíaca, o alguna enfermedad coronaria.
- Si tiene un estrechamiento de las válvulas del corazón (lo que se llama "estenosis aórtica o mitral").
- Si tiene una enfermedad llamada "aldosteronismo".
- Si tiene una enfermedad llamada lupus eritematoso sistémico (también conocida como «LES»).
- Si tiene diabetes.
- Si tiene elevado los niveles de colesterol o triglicéridos en la sangre.
- Si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.
- Si ha sufrido una reacción alérgica a otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada o diuréticos, especialmente si sufre asma y alergias.
- Si tiene vómitos o diarrea.
- Si ha experimentado alguna inflamación, en particular en la cara y la garganta, mientras tomaba otros medicamentos (incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).
- Si experimenta mareo y/o desmayos durante el tratamiento.
- Si experimenta una disminución de la visión o dolor en los ojos, dado que podrían ser síntomas de acumulación de líquido (derrame coroideo) o un aumento de la presión ocular (glaucoma).
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la hipertensión: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ej.: enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes; aliskirén.
- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV.

Test antidopaje: este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en estos tests.

### **Toma o uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre Diapresan® Triple o viceversa.

No tomar junto con:

- Litio (utilizado para tratar ciertos tipos de depresión).
- Medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en la sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y la heparina.

- IECAs o aliskirén (utilizados para tratar la presión arterial elevada). Debe utilizarse con precaución con:
- Medicamentos utilizados para tratar el insomnio y anestésicos.
- Amantadina (utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson y ciertas enfermedades producidas por virus).
- Medicamentos anticolinérgicos (utilizados para tratar diferentes trastornos gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y en la anestesia).
- Medicamentos anticonvulsivantes y estabilizadores del estado de ánimo (utilizados para tratar la epilepsia y el trastorno bipolar, por ej.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona).
- Colestiramina, colestipol u otras resinas (utilizados para disminuir los niveles de lípidos en la sangre).
- Simvastatina (utilizado para disminuir el nivel de colesterol).
- Ciclosporina (utilizado en los trasplantes para evitar el rechazo de órganos o para otras condiciones, por ej.: artritis reumatoide o dermatitis atópica).
- Medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida.
- Digoxina u otros glucósidos digitálicos (utilizados para tratar problemas del corazón).
- Verapamilo, diltiazem (utilizados para tratar alteraciones del corazón).
- Medios de contraste yodados (utilizados en exploraciones por imagen).
- Medicamentos utilizados para tratar la diabetes (orales como la metformina o insulinas).
- Medicamentos utilizados para tratar la gota, tales como el alopurino, probenecid y sulfinpirazona.
- Medicamentos que pueden aumentar el nivel de azúcar en la sangre (por ej.: betabloqueantes, diazóxido).
- Medicamentos que pueden inducir «torsades de pointes» (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos.
- Medicamentos que pueden disminuir el nivel de sodio en la sangre (por ej.: antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos).
- Medicamentos que pueden disminuir el nivel de potasio en la sangre, tales como diuréticos, corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, anfotericina o la penicilina G.
- Medicamentos que pueden aumentar la presión arterial tales como la adrenalina o la noradrenalina.
- Medicamentos utilizados para tratar el VIH/SIDA (por ej.: ritonavir, indinavir, nelfinavir).



- Medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (por ej.: ketoconazol, itraconazol).
- Medicamentos utilizados para aliviar el dolor o inflamación, especialmente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2).
- Relajantes musculares.
- Medicamentos llamados "vasodilatadores" (por ej., nitroglicerina y nitratos).
- Otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada, incluyendo metildopa.
- Rifampicina, eritromicina y claritromicina (antibióticos).
- Hierba de San Juan (utilizada para tratar algunos tipos de depresión).
- Dantroleno (utilizado para tratar la rigidez muscular).
- Vitamina D y sales de calcio.

#### **Niños y adolescentes:**

No se recomienda en menores de 18 años.

#### **Embarazo y lactancia:**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

No se recomienda utilizar este medicamento al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes del embarazo.

#### **Pacientes con problemas en los riñones:**

Es posible que su médico le modifique la dosis en caso de insuficiencia renal.

#### **Pacientes con problemas en el hígado:**

Es posible que su médico le modifique la dosis en caso de insuficiencia hepática.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

No es necesario modificar la dosis.

#### **Conducción y uso de máquinas:**

Como con otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada, este medicamento puede producir: mareo, somnolencia, náuseas o dolor de cabeza. Si experimenta estos síntomas, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.  
GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO  
APODERADO

### 3. ¿CÓMO TOMAR DIAPRESAN® TRIPLE?

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

Diapresan® Triple sólo es para uso oral.

Su médico le dirá exactamente la cantidad de comprimidos que debe tomar. Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico podría sugerir una dosis mayor o menor. La dosis recomendada es 1 comprimido recubierto al día.

Es mejor tomar el comprimido a la misma hora cada día. El mejor momento es por la mañana.

Trague el comprimido entero con un vaso de agua.

#### **Toma de Diapresan® Triple con los alimentos y bebidas:**

Puede tomarse con o sin alimentos. Sin embargo, se deberá evitar tomar este medicamento con pomelo o jugo de pomelo.

Evite tomar alcohol hasta que no lo haya consultado a su médico. El alcohol puede disminuir aún más su presión arterial y/o aumentar la posibilidad de mareos y provocar sensación de debilidad.

#### **Si toma más Diapresan® Triple del que debiera:**

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Diapresan® Triple:**

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### **Si deja de tomar Diapresan® Triple:**

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

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diapresan® Triple puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): mareos, disminución de la presión arterial.
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): disminución de la producción de orina.

- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): disminución del número de plaquetas y/o hematomas, latido irregular del corazón, alteraciones en el hígado.

- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): falta de aire o dificultad al respirar, inflamación de los párpados, cara, labios, lengua y garganta, reacciones graves de la piel que incluyen: erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel, picazón, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) u otras reacciones alérgicas, alteraciones cardíacas, inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de sensación de malestar, debilidad, hematomas, fiebre e infecciones frecuentes.

Otros efectos adversos pueden incluir: - Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): disminución del nivel de potasio en la sangre, aumento de los lípidos en la sangre. - Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): somnolencia, palpitaciones, sofocos, inflamación de los tobillos (edema), dolor abdominal, molestias de estómago luego de comer, cansancio, dolor de cabeza, aumento de la frecuencia miccional, aumento del nivel de ácido úrico en la sangre, disminución del nivel de magnesio en la sangre, disminución del nivel de sodio en la sangre, mareo al ponerse de pie, disminución del apetito, náuseas y vómitos, erupción con picazón, incapacidad para alcanzar o mantener una erección.

- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): latido cardíaco rápido, vértigo, trastornos de la visión, molestias en el estómago, dolor de pecho, aumento del nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico en la sangre, aumento del nivel de calcio, lípidos o sodio en la sangre, disminución del potasio en la sangre, mal aliento, diarrea, boca seca, aumento de peso, sentido del gusto alterado, dolor de espalda, inflamación de las articulaciones, calambres/debilidad/dolor en los músculos, dolor en las extremidades, incapacidad para mantenerse de pie o caminar, debilidad, incoordinación, falta de energía, alteraciones del sueño, hormigueo o entumecimiento, neuropatía, pérdida de conciencia súbita y transitoria, disminución de la presión arterial al ponerse de pie, tos, irritación de garganta, sudoración excesiva, picazón, inflamación, enrojecimiento de la piel, temblor, cambios de humor, ansiedad, depresión, somnolencia, desmayos, pérdida de sensación de dolor, alteraciones visuales, zumbidos, estornudos/secreción nasal causada por la inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis), alteración de los hábitos intestinales, caída del cabello, decoloración de la piel, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del tamaño de las mamas en los hombres, dolor, sensación de malestar, pérdida de peso.

- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes): disminución del número de plaquetas en la sangre (algunas veces con sangrado o hematoma debajo de la piel), presencia de glucosa en la orina, elevación de la glucosa en la sangre, empeoramiento

del estado metabólico diabético, malestar abdominal, estreñimiento, alteraciones del hígado que puede presentarse con piel y ojos de color amarillo, o coloración oscura de la orina (anemia hemolítica), aumento de la sensibilidad de la piel al sol, manchas purpúreas en la piel, alteraciones del riñón, confusión.

- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): disminución del número de células blancas, coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas, alteraciones musculares, inflamación de los vasos sanguíneos a menudo con erupciones en la piel, sensibilidad a la luz, temblor y/o trastornos del movimiento, fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones, piel pálida, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida, dolor intenso en la parte superior del estómago, fiebre, tos, falta de aire (distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis), síntomas de lupus eritematoso, enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrólisis epidérmica tóxica).

- Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): alteración de los resultados analíticos de la función de los riñones, aumento del potasio en la sangre, recuento anormal de glóbulos rojos, aumento de la creatinina, alteraciones en la función hepática, disminución de la producción de orina, debilidad, moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica), disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión elevada, cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma), fiebre, enfermedad cutánea ampollosa (signo de una enfermedad llamada dermatitis bullosa).

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**

**Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115**

**Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777**

O concurrir al hospital más cercano.

## **5. CONSERVACION DE DIAPRESAN® TRIPLE:**

Conservar a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**6. PRESENTACIÓN:** envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

**"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"**

**"Ante cualquier problema con el medicamento o reacción no deseada el paciente puede llenar el formulario que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".**

**Certificado N°: 59.186**

**Fecha de última revisión: ..../.../....**

**QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.**

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.  
GERMAN FERNANDEZ OTERO  
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-73373563 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.13 12:43:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.13 12:43:14 -03:00