



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-85561926-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-85561926-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DILCORAN D / VALSARTÁN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTAN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; VALSARTAN 320 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; y VALSARTAN 320 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; aprobada por Certificado N° 57.425.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DILCORAN D / VALSARTÁN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALSARTAN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; VALSARTAN 160 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; VALSARTAN 320 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg; y VALSARTAN 320 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-94394014-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-94393560-APN-DERM#ANMAT.

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

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-2023-85561926-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

INFORMACION PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO
DILCORAN D

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

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **DILCORAN D** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas

Comprimidos recubiertos 80/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo: Valsartán 80,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg. Excipientes: crospovidona; hidroxipropilcelulosa; croscarmelosa sódica; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio. Cubierta: dióxido de titanio; talco; hidroxipropilmetilcelulosa E15; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492); polietilenglicol 6000; povidona K-30.

Comprimidos recubiertos 160/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo: Valsartán 160,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg. Excipientes: crospovidona; hidroxipropilcelulosa; croscarmelosa sódica; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio. Cubierta: dióxido de titanio; talco; hidroxipropilmetilcelulosa E15; óxido de hierro rojo (CI N° 77491); óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) ; polietilenglicol 6000; povidona K-30.

Comprimidos recubiertos 160/25 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo: Valsartán 160,000 mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg. Excipientes: crospovidona; hidroxipropilcelulosa; croscarmelosa sódica; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio. cubierta: dióxido de titanio; talco; hidroxipropilmetilcelulosa E15; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492); polietilenglicol 6000; povidona K-30.

Comprimidos recubiertos 320/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo: Valsartán 320,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg; Excipientes: crospovidona; hidroxipropilcelulosa ; croscarmelosa sódica; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio. Cubierta: dióxido de titanio; talco; hidroxipropilmetilcelulosa E15; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492); polietilenglicol 6000; povidona K-30.

Comprimidos recubiertos 320/25 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo: Valsartán 320,000 mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg. Excipientes: crospovidona; hidroxipropilcelulosa; croscarmelosa sódica; dióxido de silicio coloidal ; estearato de magnesio. Cubierta: dióxido de titanio; talco; hidroxipropilmetilcelulosa E15; óxido de hierro rojo (CI N° 77491); óxido de hierro amarillo (CI N°77492); polietilenglicol 6000; povidona K-30.

¿Qué es DILCORAN D y para qué se usa?

DILCORAN D comprimidos recubiertos contiene dos principios activos conocidos como valsartán e hidroclorotiazida. Estos componentes ayudan a controlar la presión arterial alta (hipertensión).

- *Valsartán* pertenece a una clase de medicamentos conocidos como “antagonistas de los receptores de la angiotensina II” que ayudan a controlar la presión arterial alta. La angiotensina II es una sustancia del cuerpo que hace que los vasos sanguíneos se estrechen, causando un aumento de la presión arterial. Valsartán actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II. Como consecuencia, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.
- *Hidroclorotiazida* pertenece a una clase de medicamentos conocidos como diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta la diuresis, lo que también disminuye la presión arterial.

DILCORAN D se usa para tratar la presión arterial alta que no se controla adecuadamente con el uso de su único componente.

La hipertensión aumenta la carga del corazón y de las arterias. Si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones y puede provocar un infarto cerebral, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial alta aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La disminución de la presión arterial a valores normales reduce el riesgo de desarrollar estos trastornos.

Antes de usar DILCORAN D

No tome **DILCORAN D**

- Si es alérgico (hipersensible) a valsartán, hidroclorotiazida, derivados de las sulfonamidas (sustancias químicamente relacionadas con la hidroclorotiazida) o a cualquiera de los demás componentes de **DILCORAN D**.
- Si está embarazada de más de 3 meses (en cualquier caso, es mejor evitar tomar este medicamento también al inicio de su embarazo).
- Si sufre una enfermedad de hígado grave, destrucción de los conductos biliares pequeños en el hígado (cirrosis biliar) que conduce a un acúmulo de la bilis en el hígado (colestasis).
- Si sufre una enfermedad del riñón grave.
- Si no puede producir orina (anuria).
- Si está siendo sometido a diálisis.
- Si tiene niveles de potasio o sodio en sangre más bajos de lo normal, o si los niveles de calcio de su sangre son más altos de lo normal a pesar del tratamiento.
- Si tiene gota.
- Si sufre diabetes o su función renal está deteriorada y está siendo tratado con un medicamento que disminuye la presión arterial llamado aliskiren.

Si alguna de estas situaciones le afecta, no tome este medicamento y consulte con su médico.

Tenga especial cuidado con DILCORAN D

- Si está utilizando medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que

aumentan la cantidad de potasio en sangre, como la heparina. Su médico puede considerar necesario controlar los niveles de potasio regularmente.

- Si tiene los niveles de potasio en sangre bajos.
- Si experimenta diarrea o vómitos graves.
- Si está tomando dosis altas de un diurético.
- Si sufre una enfermedad del corazón grave.
- Si tiene insuficiencia cardíaca o ha tenido un ataque al corazón. Siga detenidamente las instrucciones de su médico para empezar el tratamiento. Su médico le puede controlar también su función renal.
- Si sufre un estrechamiento de la arteria del riñón.
- Si se ha sometido recientemente a un trasplante de riñón.
- Si sufre hiperaldosteronismo, una enfermedad en la que las glándulas suprarrenales producen demasiada hormona aldosterona. En este caso, no se recomienda **DILCORAN D**.
- Si sufre una enfermedad de riñón o de hígado.
- Si ha experimentado hinchazón de la lengua y la cara causada por una reacción alérgica llamada angioedema cuando tomaba otros medicamentos (incluidos los inhibidores de la ECA), informe a su médico. Si tiene estos síntomas cuando toma **DILCORAN D**, interrumpa inmediatamente su tratamiento con **DILCORAN D** y nunca vuelva a tomarlo.
- Si tiene fiebre, erupción cutánea y dolor en las articulaciones, que pueden ser signos de lupus eritematoso sistémico (una conocida enfermedad autoinmune).
- Si sufre diabetes, gota, tiene niveles altos de colesterol o triglicéridos en sangre.
- Si ha sufrido previamente una reacción alérgica con el uso de otro medicamento de esta clase para disminuir la presión arterial (antagonistas del receptor de la angiotensina II), o si sufre algún tipo de alergia o asma.
- Si ha tenido problemas respiratorios o pulmonares (como inflamación o líquido en los pulmones) tras la toma de hidroclorotiazida en el pasado. Si presenta disnea o dificultad para respirar grave después de tomar **DILCORAN D**, acuda al médico inmediatamente,
- si experimenta una pérdida de visión o dolor ocular. Estos podrían ser los síntomas de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo (derrame coroideo) o un aumento de la presión en el ojo y puede suceder durante un

periodo de tiempo que oscila entre varias horas y una semana tras la toma de valsartán/hidroclorotiazida. Si no se trata, esto puede llevar a la pérdida permanente de la visión. Usted podría tener más riesgo de desarrollarlo si ha sufrido alergia a la penicilina o a las sulfonamidas anteriormente

- Puede ocasionar un aumento de la sensibilidad de la piel al sol.
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta:
 - ✓inhibidores de la ECA" tales como enalapril, lisinopril, etc.
 - ✓Aliskiren.
- Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ). Limite la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilice protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Deberá evaluar de forma rápida las lesiones de piel sospechosas.
- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando DILCORAN D.

Toma conjunta de DILCORAN D con alimentos o bebidas

Puede tomar la medicación con o sin alimentos.

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

Ancianos de 65 años o mayores

Puede usar **DILCORAN D**.

Niños o adolescentes (menores de 18 años)

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

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

- Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar **DILCORAN D** antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar **DILCORAN D** al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.
- Informe a su médico si va a iniciar o está en período de lactancia puesto que no se recomienda administrar **DILCORAN D** a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Conducir o manejar maquinaria

Antes de conducir un vehículo, usar herramientas o manejar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de conocer sus reacciones a los efectos de **DILCORAN D**. Al igual que muchos otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta, **DILCORAN D** puede causar, en raras ocasiones, mareos y afectar la capacidad de concentración.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El efecto del tratamiento con **DILCORAN D** puede verse alterado si se toma junto con ciertos medicamentos. Puede ser necesario cambiar la dosis, tomar otras precauciones o, en algunos casos, interrumpir el tratamiento de alguno de los medicamentos. Esto es especialmente aplicable a los siguientes medicamentos:

- Litio, un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- Medicamentos o sustancias que pueden aumentar la cantidad de potasio en la sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.

- Medicamentos que pueden disminuir la cantidad de potasio en la sangre, como los diuréticos (medicamentos para orinar), corticoesteroides, laxantes, carbenoxolona, amfotericina o penicilina G.
- Algunos antibióticos (del grupo de la rifampicina), un fármaco utilizado para proteger frente al rechazo en un trasplante (ciclosporina) o un fármaco antiretroviral utilizado para tratar la infección por VIH/SIDA (ritonavir). Estos fármacos pueden aumentar el efecto de **DILCORAN D**.
- Medicamentos que pueden inducir “torsades de pointes” (latidos irregulares del corazón) y algunos antipsicóticos.
- Medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos.
- Medicamentos para tratar la gota, como alopurinol, probenecid, sulfipirazona.
- Vitamina D terapéutica y suplementos de calcio.
- Medicamentos para tratar la diabetes (insulina o antidiabéticos orales como la metformina).
- Otros medicamentos para disminuir la presión arterial incluyendo metildopa, inhibidores de la ECA (tales como enalapril, lisinopril, etc) o aliskiren.
- Medicamentos que aumentan la presión arterial, como la noradrenalina o la adrenalina.
- Digoxina u otros glicósidos digitálicos (medicamentos usados para tratar problemas de corazón).
- Medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, como la diazoxida o los betabloqueantes.
- Medicamentos citotóxicos (usados para tratar el cáncer), como el metotrexato o la ciclofosfamida.
- Medicamentos para el dolor como los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX 2) y el ácido acetilsalicílico en dosis superiores a 3 g.
- Relajantes musculares, como la tubocurarina.
- Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar una gran variedad de trastornos como los calambres gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareos al viajar, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda para la anestesia).

- Amantadina (medicamento usado para tratar la enfermedad de Parkinson y también para tratar o prevenir determinadas enfermedades causadas por virus).
- Colestiramina y colestipol (medicamentos usados principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre).
- Ciclosporina, un medicamento usado para evitar el rechazo de órganos trasplantados.
- Alcohol, medicamentos para dormir y anestésicos (medicamentos con efecto sedante o para el dolor usados por ejemplo en caso de cirugía).
- Medios de contraste yodados (usados para los exámenes de diagnóstico por imagen).

Evite el consumo de alcohol hasta que hable con su médico

El alcohol puede disminuir la presión arterial y/o aumentar la posibilidad de mareos o desvanecimiento

¿Cómo tomar DILCORAN D?

Tome siempre **DILCORAN D** exactamente como le indique su médico. Esto le ayudará a conseguir los mejores resultados y disminuir el riesgo de efectos adversos. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Las personas con presión arterial alta no notan a menudo ningún signo de la enfermedad; muchas se sienten de forma normal. Esto hace que sea muy importante acudir a sus citas con su médico, incluso si se siente bien.

Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de **DILCORAN D** debe tomar. Dependiendo de cómo responda usted al tratamiento, su médico puede sugerir aumentar o disminuir la dosis.

- ✓ La dosis habitual de **DILCORAN D** es de un comprimido al día.
- ✓ No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico.
- ✓ Este medicamento se debe tomar a la misma hora todos los días, normalmente por las mañanas.
- ✓ Puede tomar **DILCORAN D** con o sin alimentos.
- ✓ Trague el comprimido con un vaso de agua.

Si olvidó de tomar DILCORAN D

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

¿Qué debería saber mientras toma DILCORAN D?

Es importante que su médico evalúe su progreso en visitas regulares para asegurarse de que este medicamento actúa adecuadamente. Puede ser necesario medir de tanto en tanto la cantidad de potasio o de otros minerales en la sangre, especialmente si tiene más de 65 años, si tiene alguna enfermedad cardíaca, hepática o renal, o si toma suplementos de potasio. El médico lo aconsejará al respecto.

Efectos que se dan cuando se interrumpe el tratamiento con DILCORAN D

Si deja su tratamiento con **DILCORAN D** su hipertensión puede empeorar. No debe de tomar el medicamento a menos que se lo indique su médico.

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, **DILCORAN D** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden producirse con ciertas frecuencias, que se definen a continuación:

- Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes.
- Frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.
- Poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.
- Raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.
- Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes.
- Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren atención médica inmediata

Debe visitar a su médico inmediatamente si nota síntomas de angioedema, tales como

- Hinchazón en la cara, lengua o faringe
- Dificultad para tragar

- Urticaria y dificultad para respirar

Si experimenta alguno de estos síntomas, deje de tomar DILCORAN D y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos incluyen:

Poco frecuentes

- Tos.
- Presión arterial baja.
- Mareo.
- Deshidratación (con síntomas de sed, boca y lengua secas, reducción de la frecuencia de micción, orina de color oscuro, piel seca).
- Dolor muscular.
- Cansancio.
- Hormigueo o entumecimiento.
- Visión borrosa.
- Ruidos (p ej. pitidos o zumbido) en los oídos.

Muy raros

- Mareo.
- Diarrea.
- Dolor en las articulaciones.

Frecuencia no conocida

- Dificultad al respirar.
- Disminución severa de la diuresis.
- Nivel bajo de sodio en la sangre (que, en casos graves, puede provocar cansancio, confusión, fasciculación muscular y/o convulsiones).
- Nivel bajo de potasio en sangre (a veces con debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- Nivel bajo de células blancas en la sangre (con síntomas como fiebre, infecciones en la piel, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones, debilidad).
- Aumento del nivel de bilirrubina en sangre (que, en casos graves, puede provocar que la piel y los ojos se pongan amarillos).

- Aumento del nivel de nitrógeno ureico y creatinina en sangre (que pueden indicar un funcionamiento anormal del riñón).
- Aumento del nivel de ácido úrico en sangre (que, en casos graves, puede desencadenar un ataque de gota).
- Síncope (desmayo).

Los siguientes efectos adversos se han observado con medicamentos que contienen valsartán o hidroclorotiazida por separado:

Valsartán

Poco frecuentes

- Sensación de rotación.
- Dolor abdominal.

Frecuencia no conocida

- Ampollas en la piel (síntoma de dermatitis bullosa)
- Erupción cutánea con o sin picor junto con alguno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor en las articulaciones, dolor muscular, inflamación de los nódulos linfáticos y/o síntomas similares a los de la gripe.
- Erupción cutánea, manchas rojo-púrpura, fiebre, picos (síntomas de inflamación de los vasos sanguíneos).
- Nivel bajo de plaquetas (a veces con sangrado o contusiones más frecuentes de lo habitual).
- Nivel elevado de potasio en sangre (a veces con espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- Reacciones alérgicas (con síntomas como erupción cutánea, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo).
- Hinchazón principalmente de la cara y la garganta; erupción cutánea; picor
- Elevación de los valores de la función hepática.
- Disminución del nivel de hemoglobina y reducción del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que, en casos graves, pueden ocasionar una anemia).
- Insuficiencia renal.
- Nivel bajo de sodio en sangre (que, en casos graves, puede provocar cansancio, confusión, fasciculación muscular y/o convulsiones).

Hidroclorotiazida

Muy frecuentes

- Niveles bajos de potasio en sangre.
- Aumento de lípidos en sangre.

Frecuentes

- Niveles bajos de sodio en sangre.
- Niveles bajos de magnesio en sangre.
- Niveles altos de ácido úrico en sangre.
- Erupción cutánea con picor y otros tipos de erupción.
- Disminución del apetito.
- Vómitos y náuseas leves.
- Mareos, mareo al levantarse.
- Incapacidad de alcanzar o mantener una erección.

Raros

- Hinchazón y ampollas en la piel (debido a una mayor sensibilidad al sol).
- Niveles altos de calcio en sangre.
- Niveles altos de azúcar en sangre.
- Azúcar en la orina.
- Empeoramiento del estado metabólico diabético.
- Estreñimiento, diarrea, molestias en el estómago o intestinos, alteraciones del hígado que pueden aparecer junto con la piel y los ojos amarillos.
- Latido irregular del corazón.
- Dolor de cabeza.
- Alteraciones del sueño.
- Tristeza (depresión).
- Nivel bajo de plaquetas (a veces con sangrado o contusiones bajo la piel).
- Mareos.
- Hormigueo o adormecimiento.
- Alteración de la visión.

Muy raros

- Inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas como erupción cutánea, manchas rojo púrpura, fiebre (vasculitis).
- Erupción, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareos, (reacciones de hipersensibilidad).

- 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 tóxica de la piel).
- Erupción en la cara, dolor en las articulaciones, trastornos musculares, fiebre (lupus eritematoso).
- Dolor fuerte en la parte superior del estómago (pancreatitis).
- Dificultad para respirar con fiebre, tos, respiración sibilante, falta de aliento (dificultad para respirar que incluye neumonitis y edema pulmonar).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (leucopenia).
- Piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica)
- Confusión, fatiga, tirones musculares y espasmos, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica).
- dificultad respiratoria aguda (los signos incluyen dificultad respiratoria grave, fiebre, debilidad y confusión)

Frecuencia no conocida

- Debilidad, contusiones e infecciones frecuentes (anemia aplásica).
- Disminución importante de la producción de orina (posibles signos de alteración renal o fallo renal).
- Disminución de la visión o dolor en los ojos debido a la presión alta (posibles signos de glaucoma de ángulo cerrado agudo).
- Erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (posibles signos de eritema multiforme).
- Espasmos musculares.
- Fiebre (pirexia).
- Debilidad (astenia).
- Cáncer de piel y labios (cáncer de piel no melanoma)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo conservar DILCORAN D?

- Conservar desde 15 hasta 30°C. Proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación: envases con 7, 10, 14, 28, 30, 42, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, los dos últimos de uso hospitalario.

Si ud ha tomado una dosis mayor de DILCORAN D de las que debiera

Si experimenta mareos severos y/o desvanecimiento, cansancio inusual, debilidad o espasmos musculares, o ritmo cardíaco irregular, comuníquese con su médico de inmediato.

En caso de sobredosis, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico.,

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

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

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

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

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

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

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

Certificado N° 57.425

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

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



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-85561926 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.14 13:52:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.14 13:52:01 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DILCORAN D

VALSARTAN, 80 mg/HIDROCLOROTIAZIDA, 12,500 mg

VALSARTAN, 160 mg/HIDROCLOROTIAZIDA, 12,500 mg

VALSARTAN, 160 mg/HIDROCLOROTIAZIDA, 25,000 mg

VALSARTAN, 320 mg/HIDROCLOROTIAZIDA, 12,500 mg

VALSARTAN, 320 mg/HIDROCLOROTIAZIDA, 25,000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULAS

Comprimidos recubiertos 80/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo: Valsartán 80,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg. Excipientes: crospovidona 27,340 mg; hidroxipropilcelulosa 1,400 mg; croscarmelosa sódica 14,000 mg; dióxido de silicio coloidal 2,240 mg; estearato de magnesio 2,520 mg. Cubierta: dióxido de titanio 1,400 mg; talco 1,350 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,400 mg; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,015 mg; polietilenglicol 6000 0,585 mg; povidona K-30 0,250 mg.

Comprimidos recubiertos 160/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo: Valsartán 160,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg. Excipientes: crospovidona 41,500 mg; hidroxipropilcelulosa 2,500 mg; croscarmelosa sódica 25,000 mg; dióxido de silicio coloidal 4,000 mg; estearato de magnesio 4,500 mg. Cubierta: dióxido de titanio 2,600 mg; talco 2,630 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,780 mg; óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,200 mg; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,130 mg; polietilenglicol 6000 1,160 mg; povidona K-30 0,500 mg.

Comprimidos recubiertos 160/25 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo: Valsartán 160,000 mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg. Excipientes: crospovidona 54,680 mg; hidroxipropilcelulosa 2,800 mg; croscarmelosa sódica 28,000 mg; dióxido de silicio coloidal 4,480 mg; estearato de magnesio 5,040 mg. Cubierta: dióxido de titanio 2,800 mg; talco 2,700 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,800 mg; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,030 mg; polietilenglicol 6000 1,170 mg; povidona K-30 0,500 mg.

Comprimidos recubiertos 320/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo: Valsartán 320,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg; Excipientes: crospovidona 78,860 mg; hidroxipropilcelulosa 4,800 mg; croscarmelosa sódica 48,000 mg; dióxido de silicio coloidal 7,200 mg; estearato de magnesio 8,640 mg. Cubierta: dióxido de titanio 5,600 mg; talco 5,400 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 5,600 mg; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,060 mg; polietilenglicol 6000 2,340 mg; povidona K-30 1,000 mg.

Comprimidos recubiertos 320/25 mg

Cada comprimido recubierto contiene

Núcleo: Valsartán 320,000 mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg. Excipientes: crospovidona 83,000 mg; hidroxipropilcelulosa 5,000 mg; croscarmelosa sódica 50,000 mg; dióxido de silicio coloidal 8,000 mg; estearato de magnesio 9,000 mg. Cubierta: dióxido de titanio 5,200 mg; talco 5,260 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 5,560 mg; óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,400 mg; óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,260 mg; polietilenglicol 6000 2,320 mg; povidona K-30 1,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

Cód. ATC: C09D AO3

INDICACIONES

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

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

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

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

una combinación en comparación con la monoterapia. Los objetivos de control de la presión arterial individual pueden variar en función del riesgo del paciente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

Valsartán

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

Valsartán se une en un alto porcentaje a proteínas séricas (94 – 97%), principalmente a la albúmina sérica. El volumen de distribución constante es bajo (aproximadamente 17 L). El clearance en plasma es relativamente lento (aproximadamente 2 L/h) cuando

se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 30 L/h). De la dosis de valsartán absorbida el 70% se excreta en heces y el 30% en orina, principalmente como compuesto sin modificación.

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

Hidroclorotiazida

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

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

La biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 60-80% luego de la administración oral, excretándose más del 95% de la dosis absorbida como compuesto sin cambios en la orina y aproximadamente el 4% como hidrolizado, 2-amino-4-cloro-m-benzenodisulfonamida.

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

Valsartán/Hidroclorotiazida

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

Grupos de pacientes especiales

Ancianos

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

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

En un ensayo de farmacocinética en pacientes con disfunción hepática leve (n = 6) o moderada (n = 5), la exposición al valsartán prácticamente se duplicó en comparación con voluntarios sanos. Se carece de información sobre el uso de valsartán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Para el tratamiento inicial, la dosis usual de inicio de **DILCORAN D** es 160/12,5 mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada luego de 1 ó 2 semanas de

tratamiento hasta un máximo de un comprimido de 320/25 mg una vez al día, necesario para el control de la presión arterial. **DILCORAN D** no está recomendado como terapia inicial en pacientes con depleción del volumen intravascular (ver Precauciones).

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Lupus eritematoso sistémico

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

Estenosis de las arterias renales

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

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ 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 HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Derrame coroideo, glaucoma agudo de ángulo cerrado

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 cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de la disminución de la agudeza visual acuosidad o dolor ocular y normalmente se produce entre unas horas y una semana después de comenzar con el medicamento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento principal es interrumpir hidroclorotiazida lo antes posible. Puede ser necesario considerar tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a penicilinas o sulfonamidas.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar DILCORAN D y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartán/hidroclorotiazida ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Historial de angioedema

Se ha detectado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y la glotis, produciendo obstrucción de las vías aéreas y/o hinchazón de la cara, labios, faringe, y/o lengua en pacientes tratados con valsartán; alguno de estos pacientes experimentó previamente angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con valsartán en pacientes que desarrollan angioedema, y no debe readministrarse valsartán/hidroclorotiazida.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad. Si durante el tratamiento 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.

Electrolitos séricos

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

Pacientes con depleción de sodio y de volumen

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

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

Deterioro de la función renal

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

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

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

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

Deterioro de la función hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática leve a moderada sin colestasis. No obstante, valsartán/hidroclorotiazida debe ser utilizado con precaución.

Otros trastornos metabólicos

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

Interacciones medicamentosas

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

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

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

recomienda el control de las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante.

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes: Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos: Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

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

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.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina,

puede incrementar el efecto hiperglucémico de diazóxido, y puede reducir la excreción renal de drogas citotóxicas (por ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

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

La colestiramina y colestipol disminuyen la absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida.

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

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

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

Medicamentos que afectan a los niveles de sodio en suero: El efecto hiponatémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración simultánea de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración a largo plazo de estos medicamentos.

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

Debe monitorearse la presión sanguínea, función renal y electrolitos en pacientes tratados con DILCORAN D y otros agentes que afecten el RAAS. No se debe coadministrar aliskiren junto con DILCORAN D en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con DILCORAN D en pacientes con deficiencia renal (GFR<60 ml/min).

Embarazo y Lactancia

Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de angiotensina II, un riesgo para el feto no puede ser excluido. Se ha informado que la exposición intrauterina a inhibidores de la ECA (una clase específica de medicamentos que actúan en el SRAA)

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

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

Niños o adolescentes (menores de 18 años)

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

Ancianos de 65 años o mayores

Puede usar **DILCORAN D**.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

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

Datos de toxicidad preclínica

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

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis

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

REACCIONES ADVERSAS

Se han evaluado la inocuidad de valsartán/hidroclorotiazida en más de 4.300 pacientes y, en general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias.

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

Cuadro 1

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

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

‡ La rinofaringitis abarca la faringitis y la rinitis.

HCTZ = Hidroclorotiazida

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

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren atención médica inmediata.

Debe visitar a su médico inmediatamente si nota síntomas de angioedema, tales como:

- Hinchazón en la cara, lengua o faringe
- Dificultad para tragar
- Urticaria y dificultad para respirar

Si experimenta alguno de estos síntomas, deje de tomar DILCORAN D y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos incluyen:

- Poco frecuentes
- Tos.
- Presión arterial baja.
- Mareo.
- Deshidratación (con síntomas de sed, boca y lengua secas, reducción de la frecuencia de micción, orina de color oscuro, piel seca).
- Dolor muscular.
- Cansancio.
- Hormigueo o entumecimiento.
- Visión borrosa.
- Ruidos (p ej. pitidos o zumbido) en los oídos.

Muy raros

- Mareo.
- Diarrea.
- Dolor en las articulaciones.

Frecuencia no conocida

- Dificultad al respirar.
- Disminución severa de la diuresis.
- Nivel bajo de sodio en la sangre (que, en casos graves, puede provocar cansancio, confusión, fasciculación muscular y/o convulsiones).
- Nivel bajo de potasio en sangre (a veces con debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- Nivel bajo de células blancas en la sangre (con síntomas como fiebre, infecciones en la piel, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones, debilidad).
- Aumento del nivel de bilirrubina en sangre (que, en casos graves, puede provocar que la piel y los ojos se pongan amarillos).

- Aumento del nivel de nitrógeno ureico y creatinina en sangre (que pueden indicar un funcionamiento anormal del riñón).
- Aumento del nivel de ácido úrico en sangre (que, en casos graves, puede desencadenar un ataque de gota).
- Síncope (desmayo).

Hallazgos de laboratorio

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

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

Valsartán

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

Hidroclorotiazida

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

Trastornos electrolíticos y metabólicos (ver Precauciones)

Otros

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

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

Muy raros: vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica,

reacciones de hipersensibilidad, dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar. Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

Frecuencia no conocida: Glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

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

Fecha de última revisión: .../.../...

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar desde 15 hasta 30°C. Proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

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

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

Certificado N° 57.425

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-85561926 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.14 13:52:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.14 13:52:35 -03:00