DILCORAN PLUS D®

VALSARTAN 160 mg
AMLODIPINA (como Besilato) 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DILCORAN PLUS D®

VALSARTAN 160 mg
AMLODIPINA (como Besilato) 10 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DILCORAN PLUS D®

VALSARTAN 320 mg
AMLODIPINA (como Besilato) 10 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

FÓRMULAS
DILCORAN PLUS D 160 mg - 5 mg - 12,5 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 160,000 mg; Amlodipina (como Besilato) 5,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 174,326 mg; Hidroxipropilcelulosa 17,280 mg; Croscarmelosa sódica 28,800 mg; Crospovidona 72,000 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 9,600 mg; Estearato de Magnesio 3,840 mg; Propilenglicol 1,320 mg; Povidona K30 0,780 mg; Polietilenglicol 6000 1,338 mg; Dióxido de Titanio 0,882 mg; Talco 2,400 mg.

DILCORAN PLUS D 160 mg - 10 mg - 12,5 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 160,000 mg; Amlodipina (como Besilato) 10,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 167,393 mg; Hidroxipropilcelulosa 17,280 mg; Croscarmelosa sódica 28,800 mg; Crospovidona 72,000 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 9,600 mg; Estearato de Magnesio 3,840 mg; Propilenglicol 1,320 mg; Povidona K30 0,780 mg; Polietilenglicol 6000 1,338 mg; Dióxido de Titanio 0,865 mg; Talco 2,400 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,017 mg.

DILCORAN PLUS D 320 mg - 10 mg - 25 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Valsartan 320,000 mg; Amlodipina (como Besilato) 10,000 mg; Hidroclorotiazida 25,000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 348,652 mg; Hidroxipropilcelulosa 34,560 mg; Croscarmelosa sódica 57,600 mg; Crospovidona 144,000 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 19,200 mg; Estearato de Magnesio 7,680 mg; Propilenglicol 2,640 mg; Povidona K30 1,560 mg; Polietilenglicol 6000 2,676 mg; Dióxido de Titanio 0,564 mg; Talco 4,800 mg; Óxido de Hierro Amarillo 1,200 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antagonista de los receptores de la angiotensina II (Valsartán) en combinación con un derivado dihidropiridínico (Amlodipina) y un Diurético tiazídico (Hidroclorotiazida). Código ATC: C09DX01.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
FARMACODINAMIA
DILCORAN PLUS D es una asociación de tres antihipertensivos con modos de acción complementarios concebida para regular la presión arterial de los pacientes con hipertensión idiopática: amlodipina pertenece a la clase de los antagonistas del calcio, valsartán a la de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida a la de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias ejerce un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la presión arterial en mayor medida que cada uno de los componentes por separado.
Amlodipina
Amlodipina inhibe el ingreso transmembrana de iones de calcio al interior del músculo liso vascular y cardíaco. La actividad antihipertensiva de amlodipina estriba en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, lo cual reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Los datos experimentales revelan que amlodipina se fija en sitios de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo liso vascular y cardíaco dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia el interior de las células musculares a través de canales iónicos específicos.
Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipina produce vasodilatación y ello a su vez una reducción de las tensiones arteriales en bipedestación y decúbito supino. Dichos descensos de la presión arterial no se acompañan de una variación significativa de la frecuencia cardíaca, ni de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.
Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con los efectos, tanto en los pacientes jóvenes como en los ancianos. En los hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina producen una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal eficiente, sin modificación alguna de la fracción de filtración o la proteinuria.
Al igual de lo que sucede con otros antagonistas del calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la implantación de un marcapasos) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco, sin afectación significativa de la dP/dt ni de la presión telediastólica ventricular izquierda o del volumen telediastólico. En los estudios de hemodinamia, amlodipina no se asoció con un efecto inótropo negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, ni con betabloqueantes a seres humanos.
Amlodipina no perturba la función del nódulo sinoauricular, ni la conducción auriculoventricular en los animales o los seres humanos. En los ensayos clínicos de administración de amlodipina con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión o angina de pecho, no se observaron efectos adversos en las magnitudes electrocardiográficas.
Amlodipina ejerce efectos clínicos beneficiosos en los pacientes con angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica y cardiopatía isquémica documentada angiográficamente.
Valsartán
Valsartán es un antagonista oralmente activo, potente y específico del receptor de la angiotensina II. Actúa preferentemente sobre el subtipo de receptor AT1, que es responsable de los efectos conocidos de la angiotensina II. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT1 con valsartán puede estimular el receptor AT2 no bloqueado, lo que aparentemente contrarresta el efecto del receptor AT1. Valsartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor por el receptor AT1 que por el AT2 (unas 20000 veces mayor).
Valsartán no inhibe la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), conocida también como quininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de potenciación de la bradicinina o de la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos en los que valsartán se comparó con un inhibidor de la ECA, la incidencia de los seos fue significativamente menor (p <0,05) en los pacientes tratados con valsartán que en los que recibieron el inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico efectuado en pacientes que habían experimentado previamente tos seca con inhibidores de la ECA, solo padecieron tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un inhibidor de la ECA (p < 0,05). Valsartán no se fija ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.
La administración de valsartán a pacientes con hipertensión reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca.
En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensiva comienza a manifestarse en un plazo de 2 horas y se logra una reducción de la presión arterial máxima en 4 a 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la presión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. La suspensión brusca de valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con otros acontecimientos clínicos adversos.
Se ha visto que valsartán reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II a IV de la NYHA). Los beneficios eran mayores en los pacientes que no recibían ni un inhibidor de la ECA ni un betabloqueante. Se ha visto asimismo que valsartán reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables aquejados de insuficiencia o disfunción del ventrículo izquierdo a raíz de un infarto de miocardio.
Hidroclorotiazida (HCTZ)

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

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

FARMACOCINÉTICA
Linealidad
La farmacocinética de amlodipina, valsartán e HCTZ es lineal.

Amlodipina
Absorción
Amlodipina alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 6 a 12 horas cuando se administra en monoterapia oral. Su biodisponibilidad absoluta varía entre el 64% y el 80%. La ingestión simultánea de alimentos no afecta la biodisponibilidad de amlodipina.
Distribución
Su volumen de distribución es de unos 21 L/Kg. Los estudios in vitro con amlodipina indican que cerca del 97,5% del fármaco circulante se fija a proteínas plasmáticas. Amlodipina atraviesa la placenta y se excreta a través de la leche materna.
Biotransformación/Metabolismo
Una gran proporción de amlodipina (cerca del 90%) se convierte en metabolitos inactivos en el hígado.
Eliminación
Amlodipina se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una vida media de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas. Alcanza una concentración plasmática estacionaria al cabo de 7 u 8 días de administración continua. Un 10% de amlodipina inalterado se excreta en la orina con el 60% de los metabolitos.

Valsartán
Absorción
Valsartán alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas cuando se administra en monoterapia oral. Su biodisponibilidad absoluta media es del 23%. Los alimentos reducen la exposición (Área Bajo la Curva - ABC) a valsartán en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima (Cmáx) en cerca del 50%; no obstante, 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son semejantes en los grupos que reciben el fármaco con alimentos o en ayunas. Dicha reducción del ABC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que valsartán puede administrarse con o sin alimentos.
Distribución
El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario es de alrededor de 17 litros tras la administración intravenosa, lo cual indica que el fármaco no se distribuye ampliamente en los tejidos. Valsartán se halla extremadamente unido a proteínas plasmáticas (del 94% al 97%), sobre todo a la albúmina.
Biotransformación/Metabolismo
Valsartán no se biotransforma en gran medida, pues apenas un 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos. Se han detectado concentraciones plasmáticas reducidas de un metabolito hidroxilado de valsartán (inferiores al 10% del ABC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.
Eliminación
Valsartán presenta una cinética multiexponencial de eliminación (t½α <1h y t1/2β de 9 horas aproximadamente). Valsartán se elimina básicamente en las heces (cerca del 83% de la dosis) y la orina (en torno del 13% de la dosis) principalmente en forma de fármaco inalterado. La depuración plasmática de valsartán es de unos 2 L/h y su depuración renal, de 0,62 L/h (alrededor del 30% de la depuración total) después de la administración intravenosa. La vida media de valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida
Absorción
La absorción de hidroclorotiazida es rápida (Tmáx de unas 2 h) tras la administración oral. El aumento del ABC medio es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. La coadministración de alimentos aumenta o, por el contrario, reduce la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en comparación con la administración en ayunas. La magnitud de estos efectos es pequeña y no reviste interés clínico. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70% tras la administración oral.
Distribución
Las cinéticas de distribución y de eliminación son biexponenciales. El volumen aparente de distribución es de 4 a 8 L/Kg. Hidroclorotiazida circulante se fija a proteínas séricas (entre el 40% y el 70%), especialmente a la albúmina.
Hidroclorotiazida se acumula asimismo en los eritrocitos alrededor de tres veces más que en el plasma.
Biotransformación/Metabolismo
Hidroclorotiazida se elimina principalmente como fármaco inalterado.
Eliminación
Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. La cinética de hidroclorotiazida no cambia con la administración múltiple y la acumulación de fármaco es mínima si se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se elimina como fármaco inalterado en la orina.

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

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
El tiempo necesario para alcanzar el pico de concentración plasmática de amlodipina es similar en pacientes de edad avanzada y en sujetos más jóvenes. La depuración de amlodipina tiende a estar disminuido con incremento del ABC y de la vida media en pacientes de edad avanzada.
La exposición sistémica a valsartán es algo más elevada en los pacientes de edad avanzada que en los jóvenes, pero no se ha establecido que ello revista importancia clínica.
Los escasos datos disponibles indican que la depuración sistémica de hidroclorotiazida en los pacientes de edad avanzada (sanos o hipertensos) es menor que en los voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia renal
La insuficiencia renal no modifica significativamente la farmacocinética de amlodipina. No existe ninguna correlación aparente entre la función renal (determinada por medio de la FG) y la exposición a valsartán (valorada a través del ABC) en pacientes con grados variables de insuficiencia renal. Así pues, los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada pueden recibir la dosis inicial habitual.
En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de ABC de hidroclorotiazida se incrementan, y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la vida media de eliminación es casi el doble. El aclaramiento renal de hidroclorotiazida también se reduce en gran medida en comparación con el aclaramiento renal de aproximadamente 300 mL/min que presentan los pacientes con función renal conservada. Por eso, se recomienda administrar DILCORAN PLUS D con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG <30 mL/min).

Insuficiencia hepática
La depuración de amlodipina disminuye en los pacientes con deterioro hepático y ello redunda en un aumento del ABC de entre el 40% y el 60%. En los pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada, la exposición a valsartán (ABC) suele ser dos veces superior (en promedio) a la de los voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso). La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir la dosis. Sin embargo, DILCORAN PLUS D debería ser administrado con precaución en pacientes con trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática severa.
Datos sobre toxicidad preclínica

Amlodipina / Valsartán / Hidroclorotiazida
Los varios estudios preclínicos de toxicidad realizados en diferentes especies de animales con amlodipina, valsartán, hidroclorotiazida (DILCORAN PLUS D) no hubo hallazgos para excluir el uso terapéutico de DILCORAN PLUS D en humanos. En los estudios preclínicos de seguridad en ratas a las que se administró amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida por espacio de 13 semanas, la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,5/8/1,25 mg/Kg/día. Dosis más altas de esta asociación (≥2/32/5 mg/Kg/día) provocaron una reducción de la masa eritrocitaria (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito y reticulocitos), un aumento de urea sérica, un aumento de creatinina sérica, un aumento de potasio sérico, hiperplasia yuxtaglomerular en el riñón y erosiones focales en el estómago glandular de las ratas. Todos esos cambios revirtieron tras un período de recuperación de 4 semanas y se consideraron efectos farmacológicos extremos.
No se han realizado estudios de mutagenia, clastogenicidad, desempeño reproductivo ni de carcinogenia con la asociación de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida, pues no se tienen indicios de interacción alguna entre dichos fármacos, que se vienen comercializando desde hace mucho tiempo.
Amlodipina
El perfil de seguridad de amlodipina ha sido bien establecido tanto clínicamente como preclínicamente. No se observaron hallazgos relevantes en estudios de carcinogenia ni mutagenia.
No hay efectos sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipina (ratas macho de 64 días y ratas hembra de 14 días antes del apareamiento) a la dosis de 10 mg/Kg/día (8 veces mayor a la máxima dosis recomendada en humanos de 10 mg sobre la base de un mg/m2, con un peso de 50 Kg).
Se han realizado estudios por separado con amlodipina de mutagenia, clastogenia, función reproductora y carcinogenia, con resultados negativos.
Valsartán
Datos preclínicos revelaron que no hay riesgo especial para los humanos basado en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, potencial carcinogénico y efectos en la fertilidad.

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

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

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

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

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

De acuerdo a los datos experimentales disponibles, la hidroclorotiazida no mostró evidencia de actividad carcinogénica en ratas y ratones (se observaron tumores hepatocelulares sólo en ratones macho que recibieron dosis altas; la incidencia no excedió los niveles históricamente encontrados en los controles).
El potencial mutagénico fue evaluado en una serie de sistemas de testeo in vitro e in vivo. Mientras que algunos estudios in vitro arrojaron resultados positivos, todos los estudios in vivo dieron resultados negativos.
La hidroclorotiazida potencia la formación de dímeros de pirimidina inducidos por rayos UVA in vitro y en la piel de los ratones que recibieron tratamiento oral. Por lo tanto, se puede concluir que la hidroclorotiazida no posee potencial mutagénico relevante in vivo, aunque puede aumentar los efectos genotóxicos de la luz UVA.

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

Amlodipina / Valsartán
En distintos estudios preclínicos de seguridad realizados en varias especies animales con amlodipina / valsartán, no hubo hallazgos que puedan excluir el uso de dosis terapéuticas de amlodipina / valsartán en humanos. Los estudios en animales duraron 13 semanas realizados con amlodipina / valsartán combinados en ratas y monos titíes, así como los estudios en ratas, para investigar la toxicidad de desarrollo embriofetal.
En un estudio de toxicidad oral de 13 semanas en ratas, se observó en los machos con dosis ≥ 3/48 mg/Kg/día y en hembras con dosis ≥ 7,5/120 mg/Kg/día inflamación del estómago glandular relacionada a amlodipina/valsartán. Estos efectos no fueron observados en el estudio de monos titíes de 13 semanas en cualquier dosis, aunque la inflamación del intestino grueso se observó en los monos titíes de alta dosis (sólo sin efectos a dosis ≤ 5/80 mg/Kg/día). Los efectos gastrointestinales adversos observados en los ensayos clínicos con DILCORAN PLUS D no fueron más frecuentes con la combinación que con las respectivas monoterapias.
La combinación de amlodipina / valsartán no ha sido probada para mutagenicidad, clastogenicidad, función reproductora o carcinogenicidad, ya que no hubo evidencia alguna de interacción entre los dos compuestos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
La dosis recomendada es un comprimido diario (las tres dosis farmacéuticas se especifican en el apartado "FORMULAS").
El paciente cuya presión arterial no pueda regularse adecuadamente en biterapia puede pasar a recibir directamente en su reemplazo la asociación triple de DILCORAN PLUS D.
Por comodidad, el paciente que recibe valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida en comprimidos independientes puede pasar a recibir en cambio el comprimido de DILCORAN PLUS D que contenga la misma dosis de tales componentes. El paciente que padezca reacciones adversas limitantes de la dosis estando en biterapia con alguno de los componentes de DILCORAN PLUS D puede pasar a recibir en cambio la variante de DILCORAN PLUS D que contenga una dosis menor del componente en cuestión para lograr una disminución similar de la presión arterial.
Se puede aumentar la dosis al cabo de dos semanas. El efecto antihipertensivo máximo de DILCORAN PLUS D se alcanza en un plazo de dos semanas tras el cambio de dosis. La máxima dosis recomendada de DILCORAN PLUS D es 10/320/25 mg.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada (65 años o más)
No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con 65 años o más. Se debe considerar empezar con la dosis más baja de amlodipina disponible. La concentración más baja de DILCORAN PLUS D contiene 5 mg de amlodipina.
Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Insuficiencia renal
Debido a hidroclorotiazida, DILCORAN PLUS D está contraindicado en los pacientes con anuria y debería administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min). Los diuréticos tiazídicos como monoterapia son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes, cuando se utilizan con precaución en combinación con un diurético de asa, aún en pacientes con FG<30 mL/min. No es necesario ajustar la dosis de DILCORAN PLUS D en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

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

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

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

ADVERTENCIAS
Pacientes con hiponatremia o hipovolemia
En un ensayo comparativo realizado en pacientes con hipertensión no complicada moderada o grave se ha observado una hipotensión excesiva, incluso hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de DILCORAN PLUS D (10/320/25 mg), en el 1,8% de los que recibieron valsartán/HCTZ (320/25 mg), en el 0,4% de los tratados con amlodipina/valsartán (10/320 mg) y en el 0,2% de los que recibieron HCTZ/amlodipina (25/10 mg).
En pacientes con hiponatremia y/o hipovolemias graves, como los que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática en raras ocasiones después de iniciar el tratamiento con DILCORAN PLUS D. DILCORAN PLUS D debería utilizarse sólo después de la corrección de cualquier depleción pre-existente de sodio y/o volumen plasmático. De lo contrario, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica.
En caso de hipotensión excesiva con DILCORAN PLUS D, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, se le administrará una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una vez estabilizada la presión arterial se puede reanudar el tratamiento.

Pacientes con insuficiencia renal
Debido a hidroclorotiazida, se recomienda administrar DILCORAN PLUS D con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30 mL/min.) Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar azoemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Los diuréticos tiazídicos como monoterapia son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes cuando se utilizan con precaución en combinación con un diurético de asa, incluso en pacientes con FG<30 mL/min.
No es necesario ajustar la dosis de DILCORAN PLUS D en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (FG≥30 mL/min).
El uso de los ARA, incluyendo valsartán, o de IECA con aliskiren debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min).

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

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

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

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca / post-infarto de miocardio
En general, los bloqueantes de los canales de calcio incluyendo amlodipina se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] clase funcional III-IV).
En los pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca o que han sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente la valoración de la función renal.

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

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

Alteraciones de electrólitos séricos
El uso conjunto de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio o de otros fármacos que pueden acrecentar la concentración de potasio (por ejemplo, la heparina) puede provocar hiperpotasemia y, por consiguiente, exige prudencia.
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deberían administrarse con precaución en pacientes con condiciones que impliquen una mayor pérdida de potasio, como nefropatías perdedoras de sal e insuficiencia renal de origen pre-renal (cardiogénico). Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (por ejemplo, debilidad muscular, paresias, o alteraciones del ECG), debe discontinuarse el tratamiento con DILCORAN PLUS D. Se recomienda la corrección de la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes del inicio del tratamiento con las tiazidas. Las concentraciones séricas de potasio y magnesio deberían revisarse periódicamente. Todos los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos deben ser controlados debido a los posibles desequilibrios de los electrolitos, especialmente del potasio.
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar la hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía) en algunos casos aislados. Se recomienda monitorear regularmente las concentraciones de sodio sérico.

Amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida
En el ensayo comparativo de DILCORAN PLUS D realizado en pacientes con hipertensión moderada o grave, la frecuencia de hipopotasemia (potasio sérico inferior a 3,5 mEq/L) en cualquier momento después del inicio con la máxima dosis de DILCORAN PLUS D (10/320/25 mg) fue de 9,9%, frente al 24,5% con HCTZ/amlodipina (25/10 mg), 6,6% con valsartán/HCTZ (320/25 mg) y 2,7% con amlodipina/valsartán (10/320 mg). Un paciente (0,2%) en cada grupo de DILCORAN PLUS D y HCTZ/amlodipina interrumpió el tratamiento a causa de hipopotasemia. La frecuencia de hiperpotasemia (potasio sérico superior a 5,7 mEq/L) fue del 0,4% con DILCORAN PLUS D, frente a entre el 0,2% y el 0,7% con las biterapias.
En el ensayo comparativo de DILCORAN PLUS D, los efectos contrarios que valsartán (320 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) ejercen sobre el potasio sérico prácticamente se contrarrestaron mutuamente en muchos pacientes, pero en otros puede que predomine uno u otro efecto. Se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados para detectar posibles desequilibrios.

Lupus eritemat