

DILCORAN® PLUS



VALSARTAN 80 mg; AMLODIPINA 5 mg
VALSARTAN 160 mg; AMLODIPINA 10 mg
VALSARTAN 160 mg; AMLODIPINA 5 mg
VALSARTAN 320 mg; AMLODIPINA 10 mg
VALSARTAN 320 mg; AMLODIPINA 5 mg
PROSPECTO

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas

Cada comprimido recubierto contiene: Valsartan 80,000 mg, Amlodipina (como Besilato) 5,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 96,441 mg, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) 3,375 mg, crospovidona 22,5 mg, copovidona 13,5 mg, estearato de magnesio 2,25 mg, dióxido de titanio 1,25 mg, talco 1,175 mg, óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,125 mg, polietilenglicol 6000 0,7 mg, povidona K 30 0,25 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,5 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: Valsartan 160,000 mg, Amlodipina (como Besilato) 10,000 mg. Excipientes: crospovidona 31,500 mg, croscarmelosa sódica 27,000 mg, estearato de magnesio 5,400 mg, celulosa microcristalina 191,983 mg, dióxido de silicio coloidal 9,000 mg, propilenglicol 1,100 mg, dióxido de titanio 0,675 mg, polietilenglicol 6000 1,115 mg, povidona K30 0,650 mg, talco 2,000 mg, hidroxipropilcelulosa 15,650 mg, óxido hierro amarillo (CI N° 77492) 0,060 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: Valsartan 160,000 mg, Amlodipina (Como Besilato) 5,000 mg. Excipientes: crospovidona 31,500 mg, croscarmelosa sódica 27,000 mg, estearato de magnesio 5,400 mg, celulosa microcristalina 198,916 mg, dióxido de silicio coloidal 9,000 mg, propilenglicol 1,100 mg, dióxido de titanio 0,716 mg, polietilenglicol 6000 1,115 mg, povidona K30 0,650 mg, talco 2,000 mg, hidroxipropilcelulosa 15,650 mg, óxido hierro rojo (CI N° 77491) 0,019 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: Valsartan 320,000 mg, Amlodipina (como Besilato) 10,000 mg. excipientes: celulosa microcristalina 399,633 mg, crospovidona 90 mg, estearato de magnesio 9 mg, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) 13,5 mg, copovidona 54 mg, dióxido de titanio 9,026 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 5,6 mg, polietilenglicol 6000 2,4 mg, povidona K 30 0,8 mg, talco 2 mg, óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,174 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: Valsartan 320,000 mg, Amlodipina (como Besilato) 5,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 406,566 mg, dióxido de silicio coloidal 13,500 mg, crospovidona 90,000 mg, copovidona 54,000 mg, estearato de magnesio 9,000 mg, bióxido de titanio 9,200 mg, talco 2,000 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 5,600 mg, polietilenglicol 6000 2,400 mg, povidona K-30 0,800 mg.

Acción Terapéutica: antihipertensivo.

Valsartán: antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II.

Amlodipina: bloqueante de canales de calcio (derivado dihidropiridínico).

Código ATC: C09DB01

Indicaciones: tratamiento de la hipertensión arterial esencial. **DILCORAN PLUS** está indicado en pacientes cuya presión arterial no es adecuadamente controlada por la monoterapia.

DILCORAN PLUS puede indicarse como tratamiento inicial en pacientes que requieran múltiples fármacos para lograr el objetivo de control de la presión arterial. La elección de **DILCORAN PLUS** como tratamiento inicial antihipertensivo se deberá basar en una evaluación de los riesgos y beneficios potenciales, incluyendo si el paciente puede tolerar la menor dosis de **DILCORAN PLUS**. Los pacientes con hipertensión grado II (moderada o severa) 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: **DILCORAN PLUS** asocia dos compuestos antihipertensivos que actúan de forma complementaria para controlar la tensión arterial en los pacientes con hipertensión idiopática: la amlodipina, que pertenece a la clase de los bloqueantes de canales de calcio, y el valsartán, un miembro de la clase de los antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II. La asociación de estos fármacos ejerce un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la tensión arterial en mayor grado que cada uno de estos componentes por separado.

Amlodipina

La amlodipina inhibe el ingreso de iones de calcio en el interior del músculo liso vascular y cardíaco, con efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, lo cual reduce la resistencia vascular periférica y la tensión arterial.

El descenso de la tensión arterial no se acompaña de una variación significativa de la frecuencia cardíaca ni de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.

En los pacientes 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, sin modificación alguna de la fracción de filtración o la proteinuria.

La amlodipina no se asocia con un efecto inotrópico negativo cuando se administra en las dosis terapéuticas usuales; tampoco cuando se coadministró con β -bloqueantes a seres humanos, ni altera la función del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular.

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

Valsartán

Valsartán es un potente y específico antagonista del receptor de la angiotensina II. Actúa selectivamente sobre el subtipo de receptor AT₁. Las concentraciones plasmáticas elevadas de la angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT₁ con valsartán pueden estimular en mayor grado el receptor AT₂ no bloqueado. Valsartán no presenta 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 ECA. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA no es probable que valsartán cause tos.

La administración de valsartán a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin afectar 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 tensión 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 tensión 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 el valsartán reduce significativamente las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clases II y IV de la NYHA). Los beneficios eran mayores en los pacientes que no recibían ni un inhibidor de la ECA ni un β -bloqueante. Se ha visto asimismo que el valsartán reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables que sufren de insuficiencia o disfunción de ventrículo izquierdo a consecuencia de un infarto de miocardio.

Valsartán-amlodipina

Más de 1400 pacientes hipertensos recibieron valsartán-amlodipina 1 vez al día en dos ensayos controlados con placebo. El efecto antihipertensivo de 1 dosis única de la asociación perduró durante 24 horas.

La retirada brusca de amlodipina/valsartán no se ha asociado con un aumento rápido de la tensión arterial.

En pacientes cuya tensión arterial se controla con amlodipina, pero que padecen edemas intolerables, la asociación de amlodipina/valsartán puede proporcionar un control similar de la tensión arterial con menor edema.

Farmacocinética

Linealidad

Amlodipina y valsartán presentan una farmacocinética lineal.

Amlodipina

Tras la administración oral alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 6 a 12 horas. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta varía entre el 64 y el 80%. La ingestión simultánea de alimentos no afecta la biodisponibilidad.

Aproximadamente el 97,5% de la amlodipina circulante está unida a proteínas; se metaboliza ampliamente en el hígado (en un 90% aproximadamente) y se transforma en metabolitos inactivos. Un 10% de amlodipina se excreta en la orina en forma inalterada, al igual que el 60% de sus metabolitos.

La eliminación plasmática de amlodipina es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de entre 30 y 50 horas. Tras la administración continua durante 7 u 8 días se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias.

Valsartán

Después de su administración oral, alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de 2 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. El valsartán presenta una cinética de disminución multiexponencial ($t_{1/2\alpha}$ <1h y $t_{1/2\beta}$ de 9 horas aproximadamente). Los alimentos reducen la exposición a valsartán (valorada a través del AUC) en un 40% aproximadamente, así como la concentración plasmática máxima (C_{max}) en cerca del 50%, aunque 8 horas después de la administración las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos con y sin ayuno. Esta reducción del AUC, empero, no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, de modo que el valsartán puede administrarse con o sin alimentos. El valsartán se halla muy unido a proteínas plasmáticas (del 94 al 97%), sobre todo a la albúmina. Se elimina 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.

El valsartán no se biotransforma en grado sumo, pues sólo el 20% de la dosis se recupera en forma de metabolitos.

La vida media de valsartán es de 6 horas.

Valsartán-amlodipina

Tras la administración oral de valsartán-amlodipina se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán y amlodipina en un plazo de 3 y de 6 a 8 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de valsartán-amlodipina son equivalentes a las de ambos fármacos por separado en comprimidos individuales.

Poblaciones especiales

Pediátrica

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

Geriátrica

La amlodipina alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente al mismo tiempo en pacientes ancianos y jóvenes. En los pacientes de edad avanzada la depuración de amlodipina tiene a decaer y ella aumenta el AUC y la vida media de eliminación.

La exposición sistémica a valsartán es algo más elevada en los ancianos que en los jóvenes, pero no se ha demostrado que ello revista importancia clínica; se recomiendan los regímenes posológicos normales (*ver Posología y Modo de administración*).

Insuficiencia renal: los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis inicial habitual (*ver Posología/Modo de administración y Precauciones*).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática la depuración de amlodipina es menor, con un aumento de AUC de alrededor del 40 al 60%. En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada la exposición al valsartán (valorada a través de las cifras de AUC) es, en promedio, el doble de la de los voluntarios sanos (de igual edad, sexo y peso). Se recomienda cautela a la hora de administrar amlodipina-valsartán a pacientes con insuficiencia hepática (*ver Posología/Modo de administración y Precauciones*).

Tratamiento inicial

Se puede iniciar tratamiento con **DILCORAN PLUS** en pacientes que requieran más de una droga para lograr el control de la presión arterial. La dosis inicial habitual es **DILCORAN PLUS** 5/160 mg 1 vez al día en pacientes sin depleción de volumen.

Personas de edad avanzada

Se recomiendan los regímenes posológicos normales.

Niños y adolescentes

Debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de **DILCORAN PLUS** en los pacientes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia renal o hepática

No es necesario reajustar la dosis en los pacientes que padecen insuficiencia renal de leve a moderada, pero se debe ejercer cautela a la hora de administrar **DILCORAN PLUS** a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares (*ver Precauciones*).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Embarazo (*ver Precauciones*).

Advertencias

Hiponatremia o hipovolemia

En los pacientes con el sistema renina-angiotensina activado (como los pacientes hipovolémicos o hipernatrémicos que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueantes de los receptores de la angiotensina puede sobrevenir hipotensión sintomática.

Se recomienda la corrección de dicho trastorno antes de administrar **DILCORAN PLUS**.

En caso de hipotensión con **DILCORAN PLUS**, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si fuera necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. El tratamiento puede continuar una vez estabilizada la tensión arterial.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc) exige cautela y la vigilancia frecuente de la cifra de potasio.

Precauciones

Estenosis de la arteria renal

No se dispone de datos sobre el uso de **DILCORAN PLUS** en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis en riñón solitario.

Insuficiencia renal

No es necesario reajustar la dosis de **DILCORAN PLUS** en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No obstante, no se dispone de datos en los casos graves (depuración de creatinina < 10 mL/minuto); se aconseja cautela.

Trasplante de riñón

Hasta el día de hoy no se tienen antecedentes del uso inocuo de **DILCORAN PLUS** en pacientes con trasplante de riñón reciente.

Insuficiencia hepática

Se recomienda cautela a la hora de administrar amlodipina-valsartán a pacientes con insuficiencia hepática

Estenosis valvular mitral y aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Al igual que con cualquier otro vasodilatador, se indica especial precaución de los pacientes que padecen miocardiopatías hipertrófica obstructiva o estenosis de la válvula aórtica o mitral.

Interacciones medicamentosas

Amlodipina

La amlodipina se ha administrado sin problemas de seguridad con diuréticos tiazídicos, β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, asociaciones de antiácidos, antiflatulentos como gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán

Durante la administración de valsartán no se han hallado interacciones farmacológicas de interés clínico con ninguno de estos fármacos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

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 PLUS y otros agentes que afecten el RAAS. No se debe co-administrar aliskiren junto con DILCORAN PLUS en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con DILCORAN PLUS en pacientes con deficiencia renal (GFR<60 ml/min).

Potasio

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otras sustancias capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc) exige cautela y la vigilancia de la cifra de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

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

Embarazo: teniendo en cuenta el modo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede descartar que existan riesgos para el feto. La administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre produce lesión y muerte del feto en desarrollo. Además el uso de IECA's durante el primer trimestre ha sido asociado con un potencial riesgo de muerte al nacer. Ha habido informes de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido tras la ingestión accidental de valsartán en el embarazo (*ver Contraindicaciones*) o en mujeres que planean quedarse embarazadas. En caso de embarazo durante el tratamiento, se debe suspender la administración de **DILCORAN PLUS** de inmediato.

Lactancia: no se sabe si el valsartán o la amlodipina pasan a la leche materna. El valsartán se excreta en la leche de ratas lactantes. Así pues, no se aconseja el uso de **DILCORAN PLUS** durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A la hora de conducir vehículos o utilizar máquinas tener presente que, a veces, puede sobrevenir mareo o cansancio.

Información adicional sobre la asociación de principios activos

En los ensayos clínicos concluidos controlados con un placebo o fármaco de referencia en diseño doble ciego, la incidencia de edema periférico fue estadísticamente menor en los pacientes tratados con la asociación (5,8%) que en los que recibieron monoterapia con amlodipina (9%).

Reacciones adversas: la administración de **DILCORAN PLUS** puede ocasionar las mismas reacciones adversas notificadas previamente con alguno de los principios activos por separado, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos con la asociación.

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados realizados con la asociación amlodipina-valsartán y ordenados por frecuencia decreciente, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1

Infecciones e infestaciones Frecuentes: Rinofaringitis, gripe.
--

Trastornos del sistema inmunitario

Raras: Hipersensibilidad

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales

Trastornos psiquiátricos

Raras: Ansiedad o angustia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza

Poco frecuentes: Mareos, somnolencia, mareo postural, parestesia.

Trastornos del oído y el laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Raras: Acúfenos.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Taquicardia, palpitaciones.

Raras: Síncope.

Trastornos vasculares

Infrecuentes: Hipotensión ortostática.

Raras: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos, dolor laringofaríngeo.

Trastornos digestivos

Poco frecuentes: Diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, xerostomía.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción cutánea, eritema.

Raras: Hiperhidrosis, exantema, prurito.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Por frecuentes: Inflamación articular, dolor de espalda, artralgia.

Raras: Espasmos musculares, sensación de pesadez.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Polaquiuria, poliuria.

Trastornos del aparato reproductor y mamarios

Raras: Disfunción eréctil.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Frecuentes: Edema, edema depresible, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, sofoco.

Sobredosificación: hasta la fecha no se han registrado casos de sobredosis con **DILCORAN PLUS**. El principal síntoma de la sobredosificación de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosificación de amlodipina puede provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han registrado casos de hipotensión sistémica acentuada potencialmente duradera, incluso de choque (shock) con consecuencias fatales.

Si la ingestión es reciente, se puede inducir el vómito o proceder al lavado gástrico.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión de amlodipina reduce significativamente la absorción de este fármaco.

La hipotensión clínicamente significativa a causa de una sobredosis de **DILCORAN PLUS** exige un apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización asidua de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina. La administración de un vasoconstrictor, si no está contraindicada, puede ayudar a restaurar el tono vascular y la tensión arterial. La administración de gluconato de calcio intravenoso puede contribuir a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Es poco probable que el valsartán o la amlodipina se eliminen por hemodiálisis.

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.

Presentación:

DILCORAN PLUS 80 mg - 5 mg; DILCORAN PLUS 320 mg - 5 mg; DILCORAN PLUS 320 mg - 10 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

DILCORAN PLUS 160 mg - 10 mg; DILCORAN PLUS 160 mg - 5 mg: envases con 28, 30 y 56 comprimidos recubiertos.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



Fecha de última revisión: Octubre de 2016.

Forma de conservación:

- Conservar en su envase original desde 15 °C 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 ° 57.382

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

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

 **CASASCO**