

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRAII) o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRAII) o aliskiren.

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

No se ha estudiado amlodipino/valsartán en ninguna población de pacientes diferente de la hipertensión.

SOBREDOSIS

Hasta la fecha no se han registrado casos de sobredosis con **DILOBEN D**. El principal síntoma de una sobredosis de valsartán será probablemente la hipotensión pronunciada acompañada de mareos. Una sobredosis de amlodipina podría provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han comunicado casos de hipotensión sistémica profunda y potencialmente duradera, que han llegado incluso hasta el 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 la amlodipina o en las dos horas siguientes reduce significativamente la absorción de este fármaco. La hipotensión de importancia clínica a causa de una sobredosis de **DILOBEN D** exige un apoyo cardiovascular activo, supervisando frecuentemente la función cardíaca y respiratoria, elevando las extremidades, y vigilando el volumen de líquido circulante y la producción de orina. Siempre que no esté contraindicada. Es poco probable que el Valsartán y el amlodipino puedan eliminarse por hemodiálisis.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Pacientes que no han logrado el control óptimo de su presión arterial, como también aquellos pacientes que utilizan terapia de amlodipina/Valsartán/Hidroclorotiazida por separado, pueden beneficiarse de la utilización de **DILOBEN D**.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. Atendiendo a las diferentes presentaciones de **DILOBEN D**, el médico determinará cuál es la dosis ideal para el tratamiento del paciente.

DILOBEN D puede administrarse con o sin alimentos, y se recomienda ingerir el medicamento con un poco de agua.

La dosis puede incrementarse después de dos semanas. El máximo efecto antihipertensivo de **DILOBEN D** es alcanzado en un periodo de dos semanas después del cambio de dosis. La dosis máxima recomendada de **DILOBEN D** es 10/320/25 mg.

Personas de edad avanzada: Dado que los componentes de la asociación son igualmente bien tolerados cuando se administran con dosis similares a pacientes ancianos o jóvenes, se recomiendan los regímenes posológicos normales.

Niños y adolescentes: Al no contar con suficientes datos de su inocuidad y eficacia en esta población, no se recomienda en los pacientes menores de 18 años

Insuficiencia renal o hepática: No es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal leve - moderada, aunque se requiere precaución al administrar **DILOBEN D** a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares.

Debido al componente hidroclorotiazida, **DILOBEN D** no es recomendado en pacientes con alteración severa de la función renal (depuración de creatinina < 30 ml/min) y en pacientes con alteración severa de la función hepática.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Consérvese a una temperatura no más de 30°C.
- Su venta requiere prescripción médica.

PRESENTACIONES

DILOBEN D 5-160-12.5: Caja conteniendo 30 tabletas (corabletas).

DILOBEN D 5-160-25: Caja conteniendo 30 tabletas (corabletas).

DILOBEN D 10-160-12.5: Caja conteniendo 30 tabletas (corabletas).

DILOBEN D 10-160-25: Caja conteniendo 30 tabletas (corabletas).

Elaborado por:
Laboratorio Magnachem International, SRL.
República Dominicana

A-401838 R.1

Diloben® D

Amlodipina + Valsartán
+ Hidroclorotiazida

**Tableta (Corableta)****COMPOSICIÓN****Cada tableta (corableta) de DILOBEN D 5-160-12.5 contiene:**

Amlodipina Besilato equivalente a Amlodipina base.....	5 mg
Valsartán.....	160 mg
Hidroclorotiazida.....	12.5 mg
Excipientes, c.s.p.....	1 tableta (corableta)

Cada tableta (corableta) de DILOBEN D 5-160-25 contiene:

Amlodipina Besilato equivalente a Amlodipina base.....	5 mg
Valsartán.....	160 mg
Hidroclorotiazida.....	25 mg
Excipientes, c.s.p.....	1 tableta (corableta)

Cada tableta (corableta) de DILOBEN D 10-160-12.5 contiene:

Amlodipina Besilato equivalente a Amlodipina base.....	10 mg
Valsartán.....	160 mg
Hidroclorotiazida.....	12.5 mg
Excipientes, c.s.p.....	1 tableta (corableta)

Cada tableta (corableta) de DILOBEN D 10-160-25 contiene:

Amlodipina Besilato equivalente a Amlodipina base.....	10 mg
Valsartán.....	160 mg
Hidroclorotiazida.....	25 mg
Excipientes, c.s.p.....	1 tableta (corableta)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

DILOBEN D está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia: **DILOBEN D** es una asociación de tres antihipertensivos que actúan de forma sinérgica controlando la presión arterial en los pacientes con hipertensión idiopática.

Amlodipina, pertenece a la familia de los antagonistas del calcio, inhibe el ingreso trans-membrana de iones de calcio en el músculo cardíaco y el músculo liso vascular. La actividad antihipertensiva de la amlodipina deriva en un efecto relajante directo en el músculo liso vascular, lo cual reduce la resistencia vascular periférica y la tensión arterial. Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, la amlodipina produce vasodilatación, y como resultado, una reducción de la presión arterial de pie y en decúbito supino. Los 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 pacientes jóvenes como en ancianos.

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 efectivo, sin modificación alguna de la fracción de filtración o la proteinuria.

Valsartán, pertenece a la familia de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Es un antagonista potente y específico de los receptores de angiotensina II (ARA II) con actividad por vía oral, que actúa selectivamente en los receptores del subtipo AT1 responsables de los efectos conocidos de la angiotensina II. El valsartán carece de actividad agonista parcial en el receptor AT1 y muestra una afinidad por el receptor AT1 mucho mayor (aprox. 20,000 veces mayor) que por el receptor AT2.

El valsartán no inhibe la ECA, también denominada cininasa II, que convierte la AT1 en AT2 y descompone la bradicina. Dado que no tienen ningún efecto en la ECA y que no potencian los efectos de la bradicina ni de la sustancia P, es improbable que los ARA II causen tos. La administración del valsartán a pacientes con hipertensión reduce la presión arterial sin modificar el pulso.

En la mayoría de los pacientes, después de administrar una sola dosis por vía oral, la actividad antihipertensiva comienza a manifestarse en 2 horas y la disminución máxima de la presión arterial se consigue entre las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Durante la administración sucesiva, la disminución máxima de la presión arterial con cualquier dosis se obtiene generalmente entre las 2-4 semanas y se mantiene con el tratamiento a largo plazo. La retirada brusca del valsartán no se ha asociado con hipertensión de rebote ni con otras reacciones adversas clínicas.

Hidroclorotiazida, su 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. El mecanismo de acción de las tiazidas es a través del 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 el volumen plasmático, gracias a la acción diurética, con el consiguiente aumento de actividad de la renina plasmática y a su vez de la secreción de aldosterona con la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Asociación Amlodipina/Valsartán/Hidroclorotiazida, fue evaluado en un estudio comparativo con tratamiento activo, doble ciego en pacientes hipertensos. Un total de 2,271 pacientes que padecían hipertensión moderada o severa (presión arterial sistólica/diastólica media basal de 170/107 mm Hg) recibieron los siguientes tratamientos: Amlodipina/valsartán/HCTZ 10/320/25 mg, Valsartán/Hctz 320/25 mg, Amlodipina/valsartán 10/320 mg o Hctz/amlodipina 25/10 mg. De forma inicial los pacientes recibieron una dosis menor del tratamiento asignado, se tituló la dosis del mismo, de tal forma que a la semana dos recibieron el total de la dosis. Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes eran varones, 14% tenían más de 65 años de edad, 72% era de raza blanca y 17% de raza negra.

A la octava semana la reducción de la presión arterial media sistólica y diastólica fue de 39.7/24.7 mm Hg con la asociación Amlodipina/Valsartán/Hidroclorotiazida (n=571), 32.0/19.7 mm Hg con Valsartán/Hctz (n=553), 33.5/21.5 mm Hg con Amlodipina/Valsartán (n = 558) y 31.5/19.5 mm Hg con Amlodipina/Hctz (n=554). La terapia de combinación triple redujo la presión arterial sistólica y diastólica de forma significativamente superior en comparación con las terapias duales mencionadas. La reducción en la tensión arterial sistólica/diastólica lograda con Amlodipina / Valsartán /Hidroclorotiazida fue 7.6/5.0 mm Hg mayor que la alcanzada con valsartán/Hctz, 6.2/3.3 mm Hg mayor que la obtenida con Amlodipina/Valsartán y 8.2/5.3 mm Hg mayor que la conseguida con Amlodipina/Hctz. La máxima reducción de la presión arterial se alcanzó al cabo de dos semanas de tratamiento con la dosis máxima de Amlodipina/Valsartán/Hidroclorotiazida.

La edad, el sexo y la raza no influyen en la respuesta al **DILOBEN D**.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

INTERACCIONES

Amlodipina: No se han planteado problemas de seguridad al co-administrar la amlodipina con diuréticos tiazídicos, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán: No se han observado interacciones farmacológicas de importancia clínica al co-administrar el valsartán con estos fármacos: Cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

Debe tenerse precaución al co-administrar el valsartán con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal a base de potasio u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio (heparina, etc.), y se recomienda vigilar frecuentemente las concentraciones de potasio.

Hidroclorotiazida: Se ha reportado incremento reversible de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y tiazidas. Por lo anterior, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de litio durante el uso concurrente.

Antiinflamatorios no esteroideos: La administración concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ejemplo: Derivados del ácido salicílico, indometacina, pueden disminuir la actividad diurética y antihipertensiva del componente tiazida de DILOBEN D. La hipovolemia concurrente puede inducir falla renal aguda.

Antidiabéticos: Puede ser necesario reajustar la dosis de la insulina y agentes orales antidiabéticos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no se puede excluir riesgo para el feto. Se ha reportado que la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (una clase específica de fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, SRAA) a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre pueden causar daño y muerte al feto en desarrollo. Adicionalmente, los datos retrospectivos, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante el primer trimestre del embarazo han sido asociados a riesgo potencial de defectos congénitos en el neonato. Hidroclorotiazida cruza la placenta.

La exposición intrauterina de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se asocia con trombocitopenia fetal o neonatal, y puede estar asociada con otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos.

Existen reportes de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en neonatos, cuando las mujeres embarazadas han tomado inadvertidamente valsartán. Al igual que cualquier fármaco que actúa en el SRAA, **DILOBEN D** no deberá usarse durante el embarazo (véase Contraindicaciones) o en mujeres que planean embarazarse. Los profesionales de la salud que prescriban cualquier agente que actúe en el SRAA deberán informar a las mujeres con potencial de embarazo sobre los riesgos potenciales de estos agentes durante el embarazo.

En caso de embarazo durante el tratamiento con **DILOBEN D**, se deberá suspender el tratamiento tan pronto como sea posible.

Lactancia: Se desconoce si valsartán y amlodipina son excretados en la leche materna. Valsartán fue excretado en la leche de ratas lactando. Hidroclorotiazida es excretada en leche materna. Por lo anterior, no se recomienda el uso de **DILOBEN D** durante la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

En varios estudios clínicos se ha evaluado la inocuidad de la asociación de amlodipina/Valsartán en pacientes; dentro de los efectos secundarios que pudieran aparecer son: Edema, edema depresible, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, sofocos; en casos muy raros pudieran aparecer: Cefalea, mareos y palpitaciones.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

Puede presentarse hipotensión sintomática en los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (tales como los pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis elevadas de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina. Antes de la administración de amlodipino/valsartán se recomienda corregir esta situación clínica o llevar a cabo una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio, debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal

Amlodipino/valsartán debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de amlodipino/valsartán en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. Debe tenerse especial precaución cuando se administre amlodipino/valsartán a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es 80 mg.

Insuficiencia renal No es necesario ajustar la posología de amlodipino/valsartán en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min/1.73 m²). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por la enfermedad primaria.

Angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de amlodipino/valsartán debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardiaca/post-infarto de miocardio

En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.