

DILCORAN® D

VALSARTÁN 80 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DILCORAN® D

VALSARTÁN 160 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DILCORAN® D

VALSARTÁN 160 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DILCORAN® D

VALSARTÁN 320 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DILCORAN® D

VALSARTÁN 320 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BRZ

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 K30 0,250 mg.

Comprimidos recubiertos 160/25 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 amarillo (CI N° 77491) 1,600 mg; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,130 mg; polietilenglicol 6000 1,160 mg; povidona K30 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 5,040 mg; estearato de magnesio 5,040 mg. Cubierta: dióxido de titanio 2,800 mg; talco 2,800 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,800 mg; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,130 mg; polietilenglicol 6000 1,170 mg; povidona K30 0,500 mg.

Comprimidos recubiertos 320/12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Núcleo: Valsartán 320,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg. Excipientes: crospovidona 79,880 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° 77491) 0,400 mg; óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,260 mg; polietilenglicol 6000 2,320 mg; povidona K30 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 5,200 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 5,200 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 K30 1,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.
Cod. ATC: C09D A03

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 necesitan 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 es una 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 vasocstrictor

1

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 o 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 hipernatremia 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 coroidal, glaucoma agudo de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que de lugar a un derrame coroidal 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 interrumpir 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 hipertrofica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrofica 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 reintroducirse valsartán/hidroclorotiazida.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibi-

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 2000 veces mayor) por el receptor AT₂. Valsartán no inhibe la ECA, conocida también como quininasa II, la cual convierte a la Ang I 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 los efectos 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 alta dosis 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 los mismos efectos adversos que 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 pacietes, 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. Comparado 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 el sistema 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 con la misma dirección, una de ellas es transportada a favor de un gradiente de concentración y la otra en contra de este gradiente) quizás compiendo 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 tende 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 multicomponencial (Vida ½ α < 1 hora y Vida ½ β de aproximadamente 9 horas). La farmacocinética de valsartán es estable en el rango posológico evaluado. No se observó cambio 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 h) cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 30 L). 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 (AOC) 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 AOC no se acompaña de una reducción clínica significativa del efecto terapéutico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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 multicomponencial (Vida ½ α < 1 hora y Vida ½ β de aproximadamente 9 horas). La farmacocinética de valsartán es estable en el rango posológico evaluado. No se observó cambio 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 h) cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 30 L). 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 (AOC) 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 AOC no se acompaña de una reducción clínica significativa del efecto terapéutico.
Hidroclorotiazida
La hidroclorotiazida después de una dosis oral es rápida (tmax 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 AOC 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%; en el caso de la administración oral, excretándose más del 95% de la dosis absorbida como compuesto sin cambios en la orina y aproximadamente el 4% como hidroclorido. 2-amino-4-cloro-m-benzodisulfonamida. 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.

Grupos de pacientes especiales

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 sujetos 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.
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.

Pacientes con depleción de sodio y/o 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 sea estable.

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 ha 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 ejerce 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 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 hipocloremia. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede derivar en hipomagnesemia.

Pacientes con depleción de sodio y/o 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 sea estable.

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 ha 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 ejerce 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, metoprolol, glibenclamide. 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 calóricos, corticosteroides, ACTH, antocianina, carbonoxígeno, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados.

Pueden ocurrir hipocalcemia o hipomagnesemia inducidas por tiazida como efectos no deseados, favoreciendo al comienzo de arritmias cardíacas inducidas por la dosis. Medicamentos que pueden inducir torcedas de puntos: Debido al riesgo de hipotatsemia, hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torcedas de puntos, en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase II y algunos antiácidos.

Agentes antiidiabéticos (agentes orales e insulina)

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de medicamentos antiidiabéticos. Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida. Puede resultar necesario regular la posología de la insulina y de agentes antiidiabéticos orales.

Contrastes yodados: En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con diálisis o 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 alporinol, puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina, puede incrementar el efecto hiperglicémico de diazóxido, y puede reducir la excreción renal de drogas citotóxicas (por ej. ciclofosfámido, metotrexato) y potenciar sus efectos mieloasupresores.

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede ser aumentada por agentes antiácidogénicos (por ej. atropina, biperidón), 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 melitoplo.

La colistimetina y colistidil 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 hipernatremia 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 deberán ser monitoreados.

Medicamentos que afectan a los niveles de sodio en suero: El efecto hiponatremico de los diuréticos puede intensificarse por la administración simultánea de medicamentos tales como antidepressivos, antipsicóticos, antiilépticos, etc. Se recomienda precaución en la administración a largo plazo de estos medicamentos. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloquantes 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.