Disarval D 5/160/12,5 - 10/160/12,5 - 5/160/25 - 10/160/25 - 10/320/25

Amlodipina 5/10 mg
Valsartán 160/320 mg
Hidroclorotiazida 12,5/25 mg

Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:
Disarval D 5/160/12,5:
Cada comprimido recubierto contiene:
Amlodipina (como amlodipina besilato) 5 mg; Valsartán 160 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, propilenglicol, polietilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido férrico pardo, c.s.p. 1 comprimido.
Disarval D 10/160/12,5:
Cada comprimido recubierto contiene:
Amlodipina (como amlodipina besilato) 10 mg; Valsartán 160 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, propilenglicol, polietilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido férrico pardo, c.s.p. 1 comprimido.
Disarval D 5/160/25:
Cada comprimido recubierto contiene:
Amlodipina (como amlodipina besilato) 5 mg; Valsartán 160 mg; Hidroclorotiazida 25 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, propilenglicol, polietilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.
Disarval D 10/160/25:
Cada comprimido recubierto contiene:
Amlodipina (como amlodipina besilato) 10 mg; Valsartán 160 mg; Hidroclorotiazida 25 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, propilenglicol, polietilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.
Disarval D 10/320/25:
Cada comprimido recubierto contiene:
Amlodipina (como amlodipina besilato) 10 mg; Valsartán 320 mg; Hidroclorotiazida 25 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, propilenglicol, polietilenglicol 6000, povidona, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido férrico pardo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:
Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones. (Código ATC: C09DX01).

INDICACIONES:
Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes adultos que no hayan respondido adecuadamente a la monoterapia con valsartán, amlodipina o hidroclorotiazida.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:
ACCION FARMACOLOGICA
Los fármacos que componen el producto reducen la presión sanguínea mediante mecanismos complementarios y actuando cada uno en sitios diferentes.
- Amlodipina
Es un calcioantagonista (bloqueante de los canales lentos del calcio) del grupo de las dihidropiridinas, que inhibe el flujo de iones calcio a través de la membrana celular del músculo liso vascular y cardíaco con mayor efecto sobre el músculo liso vascular, sin modificar la calcemia.
La acción antihipertensiva de amlodipina es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular, que causa una reducción en la resistencia vascular periférica.
En pacientes con hipertensión, la administración de amlodipina en una toma diaria produce vasodilatación resultante en una reducción clínicamente significativa de la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, que se mantiene durante 24 horas. Con el uso crónico no se modifican significativamente la frecuencia cardíaca o los niveles de catecolaminas.
La magnitud de la reducción en la presión arterial con amlodipina se correlaciona con la elevación de la presión arterial pretratamiento. Así en pacientes con hipertensión moderada se observó una respuesta 50% superior a la de los pacientes con hipertensión leve. Los individuos normotensos no experimentaron cambios clínicamente significativos de la presión sanguínea. Debido al comienzo de acción lento de amlodipina, su administración no se asocia a hipotensión.
Amlodipina exhibe un efecto inotrópico negativo *in vitro*, aunque este efecto no fue evidenciado *in vivo* a dosis terapéuticas.
- Valsartán
La angiotensina II formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), es un potente vasoconstrictor y la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
La angiotensina II se une a los receptores AT1 existentes en muchos tejidos (como músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción de sodio. Se ha identificado un segundo receptor de la angiotensina II, el subtipo AT2, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.
Valsartán bloquea el efecto vasoconstrictor y secretor de aldosterona, de la angiotensina II, mediante el bloqueo selectivo de los receptores AT1. El principal metabolito de valsartán es inactivo a nivel de los receptores AT1.
El aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II como consecuencia del bloqueo del receptor AT1 estimularía al receptor AT2 no bloqueado, lo que antagonizaría los efectos del receptor AT1.
A diferencia de algunos antagonistas de la angiotensina II, valsartán no exhibe acción agonista parcial alguna sobre los receptores AT1, y posee una afinidad 20.000 veces mayor por los receptores AT1 que por los receptores AT2.
Valsartán no inhibe la ECA, tampoco se une o bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.
Luego de la administración de valsartán, la inhibición del acoplamiento negativo retrógado de la angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a un aumento de la actividad de renina en el plasma. El aumento de la actividad de la renina plasmática lleva a un aumento de la angiotensina II en el plasma, pero no reduce el efecto hipotensor de valsartán.
La administración de valsartán en pacientes con hipertensión provoca reducción de la presión arterial en posición supina, sentada y de pie sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca. En la mayoría de los pacientes estudiados, luego de una dosis oral de valsartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se observa 2 horas después de la administración, produciéndose la máxima reducción de la presión arterial a las 4-6 horas.
Con las dosis recomendadas, el efecto antihipertensivo se mantuvo durante al menos 24 horas.
La discontinuación abrupta del tratamiento con valsartán no se ha asociado con un incremento rápido de la presión arterial.
- Hidroclorotiazida
Es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan el mecanismo tubular renal de reabsorción de electrolitos, incrementando directamente la excreción de sodio, agua y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. Indirectamente, la acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consecuente incremento en la actividad de la renina plasmática, en la secreción de aldosterona y en la pérdida del potasio urinario (por

aumento de excreción, aumentando la secreción de potasio en el túbulo contorneado distal y en el túbulo colector) y con disminución del potasio sérico. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas.

FARMACOCINETICA

Luego de la administración de la asociación en pacientes adultos sanos, las C_{max} de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida se alcanzan a las 6-8 horas, 3 horas y 2 horas, respectivamente. La velocidad y la extensión de la absorción de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida a partir de la asociación es la misma que cuando se administran como dosis individuales.

- Amlodipina

Absorción: después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6–12 horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64-80%. La absorción de amlodipina no se modifica con la ingesta de alimentos.

Distribución: el volumen de distribución es aproximadamente de 21 litros/kg. En pacientes con hipertensión aproximadamente el 97,5% de amlodipina circula unida a las proteínas plasmáticas. Después de la administración continuada se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7- 8 días.

Metabolismo y eliminación: amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado (aproximadamente en un 90%) con producción de metabolitos inactivos, eliminándose por orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos. La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación final de 30-50 horas.

- Valsartán

Absorción: luego de la administración oral, la C_{max} se alcanza aproximadamente a las 2-4 horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 23%.

Cuando se administra valsartán con los alimentos, el ABC y la C_{max} disminuyen un 40-50% respectivamente, en relación con el tratamiento en ayunas. Estas modificaciones no tienen ninguna relevancia clínica y, por lo tanto, valsartán puede administrarse con o fuera de las comidas.

Distribución: valsartán se liga a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) en un 94-97%. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 17 litros (luego de la administración i.v), lo que indica que no se distribuye extensamente dentro de los tejidos.

Metabolismo y eliminación: no se transforma extensamente ya que solo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. El principal metabolito, el 4-hidroxi valsartán, representa alrededor de un 9% de la dosis, y es farmacológicamente inactivo. La vida media de eliminación es de 6 horas. Valsartán presenta una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{½}\alpha$ < 1 hora y $t_{½}\beta$ de aproximadamente 9 horas). Luego de la administración i.v, el clearance plasmático es relativamente lento (alrededor de 2 litros/hora). El 83% de la dosis absorbida se elimina en las heces y el 13% en la orina, principalmente como droga sin metabolizar.

- Hidroclorotiazida

Absorción: luego de la administración la absorción de hidroclorotiazida es rápida, la C_{max} se alcanza aproximadamente a las 2 horas. El aumento del ABC es lineal y proporcional a la dosis. El efecto de los alimentos sobre la absorción de hidroclorotiazida tiene poca relevancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%. En el rango de dosis terapéuticas, la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida es proporcional a la dosis.

Distribución: hidroclorotiazida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Se liga en alrededor de un 40-70% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina. El volumen de distribución aparente es de 4-8 litros/kg.

Eliminación: hidroclorotiazida no se metaboliza, pero es eliminada rápidamente por los riñones. Más del 95% aparece inalterada en orina dentro de las 3-6 horas después de la administración de una dosis oral.

Cuando los niveles plasmáticos se han mantenido por al menos 24 horas, se observa que la vida media plasmática varía entre 6 y 15 horas.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: la farmacocinética no ha sido estudiada en esta población.

Pacientes de edad avanzada: en pacientes de edad avanzada se observa una disminución del clearance de amlodipina con un aumento de la $C_{max,}$ la vida media de eliminación y el ABC.

El ABC de valsartán es de aproximadamente un 70% superior que la de los pacientes jóvenes. La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes jóvenes. Estas diferencias son consideradas clínicamente no significativas.

En pacientes de edad avanzada, el clearance sistémico de hidroclorotiazida se encuentra disminuido en relación con los pacientes jóvenes.

Insuficiencia hepática: en pacientes con disfunción hepática se observa una disminución del clearance de amlodipina con un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, el ABC de valsartán es 2 veces el observado en voluntarios sanos. Debido a la presencia de valsartán 160 mg, el producto se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: la farmacocinética de amlodipina no se vio afectada significativamente en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual. No se observó correlación alguna entre la función renal y la disponibilidad sistémica de valsartán.

En pacientes con insuficiencia renal las concentraciones plasmáticas y los valores de ABC de hidroclorotiazida aumentan y se reduce la tasa de excreción. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del ABC de hidroclorotiazida.

La combinación *amlodipina + valsartán + hidroclorotiazida* está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o pacientes que se encuentran bajo tratamiento con hemodiálisis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada es de 1 comprimido diario, preferentemente por la mañana.

Antes de cambiar a Disarval D, el paciente debe ser controlado con dosis estables de los componentes individuales administrados concomitantemente.

Cuando se realice el cambio, la dosis de Disarval D debe ser la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg de amlodipina + 320 mg de valsartán + 25 mg de hidroclorotiazida.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores): dado que se disponen de datos limitados para esta población, se recomienda tener precaución y realizar un monitoreo más frecuente de la presión arterial, cuando se use la dosis de Disarval D 10/320/25. Se debe considerar iniciar el tratamiento con una dosis menor, debido a la mayor exposición a amlodipina en este tipo de pacientes.

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Debido al componente hidroclorotiazida, Disarval D está contraindicado en pacientes con anuria y en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es de 80 mg. Por lo tanto, Disarval D no está recomendado para este grupo. Asimismo, debido al componente valsartán, Disarval D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes con hipertensión y con insuficiencia hepática se les cambie la medicación a Disarval D, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente amlodipina.

Insuficiencia cardíaca: dado que se disponen de datos limitados en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, se recomienda tener precaución, cuando se administran dosis máximas de Disarval D.

Modo de administración:

Disarval D puede administrarse con o fuera de las comidas. Los comprimidos deben tragarse enteros, con agua, a la misma hora del día.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a amlodipina, a valsartán, a hidroclorotiazida, a derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina o a cualquiera de los componentes del producto. Segundo y tercer trimestre de embarazo.

Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.

Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73m^2) anuria y pacientes en diálisis.

Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
Hipotensión grave.
Shock (incluido shock cardiogénico).
Obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo (como miocardiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de alto grado).
Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable, tras un infarto agudo de miocardio.
Tratamiento concomitante con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2).

ADVERTENCIAS:

Hipotensión en pacientes deplecionados de volumen y/o sales: se ha observado hipotensión excesiva, incluyendo hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes con hipertensión no complicada de moderada a grave, en pacientes tratados con la dosis máxima de amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida (10/320/25 mg). Los pacientes con el sistema renina-angiotensina activado, como pacientes deplecionados de volumen y/o sales (pacientes tratados con elevadas dosis de diuréticos) y que reciben un ARA II pueden presentar un cuadro de hipotensión sintomática. Esta condición debe corregirse antes de comenzar el tratamiento con Disarval D. Si se presenta una hipotensión excesiva, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si fuera necesario, administrar en forma intravenosa solución salina normal. Un cuadro de hipotensión pasajero no es una contraindicación para continuar con el tratamiento, el cual usualmente puede reanudarse sin dificultad inmediatamente después de que la presión arterial ha sido estabilizada.
Toxicidad respiratoria aguda: se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), luego de la administración de hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer a los minutos u horas después de la toma de hidroclorotiazida y los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Por lo tanto, se debe interrumpir el tratamiento con Disarval D, si se sospecha de SDRA y se debe administrar uno más adecuado. En pacientes que hayan experimentado previamente SDRA no se debe administrar el producto.
Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): el uso concomitante de inhibidores de la ECA (IECA), ARA II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal. Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECA, ARA II o aliskirén.
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta se hará bajo supervisión médica y sujeta a un estrecho y frecuente monitoreo de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. En pacientes con nefropatía diabética no se debe utilizar de forma concomitante IECA y ARA II.
Hiperaldosteronismo primario: los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartán, ya que su sistema renina-angiotensina-aldosterona no está activado. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Disarval D en esta población.
Lupus eritematoso sistémico: se ha informado que los diuréticos tiazídicos incluyendo hidroclorotiazida, causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico. Por lo tanto, se debe evaluar la relación riesgo/beneficio de la administración de Disarval D en pacientes con antecedentes de lupus eritematoso.
Fotosensibilidad: se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos. Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento con Disarval D, se recomienda interrumpirlo. Si es necesario reiniciar el tratamiento, se deben proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.
Angioedema: en pacientes tratados con valsartán, se han reportado casos de angioedema, incluyendo edema de laringe, glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. En caso de presentar angioedema, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con Disarval D, y éste no debe ser administrado nuevamente.
Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado: el uso de hidroclorotiazida puede causar una reacción idiosincrática resultando en un derrame coroideo con defecto del campo visual, una miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas aparecen luego de horas o semanas de comenzado el tratamiento e incluyen aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede desencadenar en una pérdida permanente de la visión. Por lo tanto, se debe discontinuar Disarval D lo antes posible. En caso de que la presión intraocular no se controle puede ser necesario un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado agudo se encuentra: alergia a penicilina o a sulfonamida.
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)], asociado a la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida. Los efectos fotosensibilizantes de hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.
Se debe informar a los pacientes del riesgo de CPNM debido al tratamiento con hidroclorotiazida. Se les debe indicar que periódicamente deben revisar la piel en busca de nuevas lesiones y deben informar de inmediato cualquier sospecha de lesión en la misma. Asimismo, deben realizar medidas preventivas como limitar la exposición a la luz solar y a otros rayos UV y, en caso de exposición, emplear la protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel.
Las lesiones sospechosas en la piel se deben evaluar rápidamente, incluyendo análisis histológicos de biopsias.
Además, debe ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPMN.

PRECAUCIONES:

Generales: se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a ARA II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.
Trastornos hidroelectrolíticos: se debe llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como insuficiencia renal, tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.
El uso concomitante de valsartán con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (como heparina) no se recomienda y, se debe controlar periódicamente los niveles de potasio.
Hidroclorotiazida puede causar hipopotasemia, hiponatremia e hipomagnesemia.
Las drogas que inhiben el sistema renina-angiotensina pueden causar hiperpotasemia.
Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente en busca de desbalance electrolítico. Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (como debilidad muscular, paresia o alteraciones en el ECG), se debe discontinuar Disarval D. Se recomienda la corrección de la hipopotasemia, hiponatremia o hipomagnesemia previo al tratamiento con hidroclorotiazida.
Efectos metabólicos: las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar una elevación leve e intermitente de calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo cálcico. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de realizar estudios sobre la función paratiroidea. Se deben monitorear los niveles de calcio en pacientes tratados con tiazidas y discontinuarse el tratamiento si se desarrolla hipercalcemia.
Disarval D está contraindicado en pacientes con hipercalcemia, y sólo debe ser administrado luego de corregir cualquier hipercalcemia preexistente.
Disarval D está contraindicado en hiperuricemia sintomática. Debido a la presencia de hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico (producto de una reducción del clearance de ácido úrico), causando o exacerbando una hiperuricemia o desencadenando un ataque de gota en pacientes susceptibles.
En pacientes tratados con diuréticos tiazídicos puede ocurrir hiperglucemia y aumentos de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. En pacientes con diabetes puede resultar necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antidiabéticos orales.
Insuficiencia cardíaca / post-infarto de miocardio: como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado alteraciones en la función renal en individuos susceptibles.
En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con IECA y ARA II se ha asociado con oliguria y/o aumentos progresivos de la uremia y en raras ocasiones, falla

renal aguda y/o muerte. En pacientes tratados con valsartán se han notificado similares resultados.
La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe siempre incluir la evaluación de la función renal.
En un estudio a largo plazo, controlado con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca (clases III y IV de la NYHA) de etiología no isquémica, la incidencia de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipina vs. el grupo placebo.
Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, dado el potencial aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.
Se recomienda tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad de las arterias coronarias, ya que no existen datos disponibles sobre el uso del producto, principalmente a la dosis máxima.
Estenosis valvular aórtica y mitral: como ocurre con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral o aórtica. No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con estenosis severa de la válvula aórtica o mitral o con miocardiopatía obstructiva hipertrófica.
Estenosis de la arteria renal: Disarval D debe ser usado con precaución en pacientes con estenosis renal unilateral o bilateral, o estenosis en un solo riñón, ya que se ha reportado un aumento de la creatinina sérica o de la uremia.
Uso en deportistas: dado que el producto contiene hidroclorotiazida, se puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de doping.
Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas pesadas: en pacientes tratados con Disarval D puede verse afectado el estado de alerta por la aparición de mareo y cansancio. Por lo tanto, los pacientes deben abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.
Poblaciones especiales:
Embarazo:
Amlodipina: no se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en humanos.
Valsartán: el uso de inhibidores de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado a daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, malformaciones craneales neonatales, anuria, falla renal reversible e irreversible y muerte. Por lo tanto, el uso de ARA II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Asimismo, no se recomienda su uso durante el primer trimestre de embarazo.
Hidroclorotiazida: dado que hidroclorotiazida atraviesa la placenta, no se recomienda su administración durante el embarazo.
Teniendo en cuenta los datos de cada componente individual, el uso de Disarval D no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo, y está contraindicado durante el segundo y tercero.
Lactancia:
Amlodipina: se excreta en la leche materna humana. Se desconocen los efectos de esta en los lactantes.
Hidroclorotiazida: se excreta en la leche materna.
Valsartán: se excreta en la leche de ratas, debido a las potenciales reacciones adversas en los lactantes, se deberá optar por discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia que el producto posea para la madre.
Por ello, no se recomienda el uso de Disarval D durante la lactancia. Si se decide administrar durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posibles. Es preferible cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el período de lactancia.
Pacientes pediátricos: no se ha demostrado la eficacia y seguridad en este grupo etario.
Pacientes de edad avanzada: dado que no puede descartarse una mayor sensibilidad al producto en algunos pacientes de edad avanzada, se recomienda tener precaución durante su administración en este grupo etario.
Insuficiencia hepática: véase CONTRAINDICACIONES.
Insuficiencia renal: las tiazidas pueden desencadenar azoemia en pacientes con enfermedades renales crónicas. En pacientes con deterioro de la función renal, se debe monitorear periódicamente el nivel sérico de electrolitos (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico al administrar Disarval D. Debido a la presencia de hidroclorotiazida, el uso del medicamento está contraindicado en pacientes con anuria, insuficiencia renal severa o en diálisis.
Trasplante renal: no existen datos sobre la seguridad del producto en pacientes que han recibido recientemente un trasplante renal.
Interacciones medicamentosas:
- Amlodipina
Simvastatina: la administración conjunta con amlodipina, aumenta los niveles plasmáticos de simvastatina. Se aconseja limitar la dosis de simvastatina a 20 mg/día en pacientes tratados con amlodipina.
Inhibidores del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir): la administración conjunta con inhibidores del CYP3A4 (moderados y fuertes) resulta en un aumento de los niveles plasmáticos de amlodipina. Por lo tanto, la farmacocinética puede ser más pronunciada en adultos mayores de 65 años requiriendo un monitoreo clínico y un ajuste de dosis.
Inductores del CYP3A4 (como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoina, primidona, rifampicina, hierba de San Juan): la administración conjunta de estos con amlodipina, puede variar las concentraciones plasmáticas. Se recomienda monitorear la tensión arterial y considerar la regulación de la dosis durante y después de la administración con inductores potentes.
Jugo de pomelo: no se recomienda la administración de amlodipina con jugo de pomelo, ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes.
Dantroleno (perfusión): se recomienda evitar la administración concomitante de amlodipina con dantroleno en pacientes susceptibles de sufrir hipertermia maligna o con dificultades en el manejo de la misma, debido al riesgo de hiperpotasemia.
- Valsartán:
Diuréticos, ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno y amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal conteniendo potasio: si se considera necesaria la administración de medicamentos que afecten los niveles de potasio, con valsartán, se recomienda monitorear con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio.
Inhibidores del transportador de recaptación (como rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (como ritonavir): la administración conjunta de valsartán con estos fármacos puede aumentar los niveles plasmáticos de valsartán.
- Hidroclorotiazida
Antidiabéticos orales e insulina: el tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis del antidiabético.
Metformina: se recomienda tener precaución durante el tratamiento concomitante con metformina debido al riesgo de acidosis láctica, inducida por una eventual insuficiencia renal funcional asociada al tratamiento con diuréticos.
Resinas de intercambio iónico: la absorción de hidroclorotiazida está disminuida en presencia de resinas de intercambio aniónico (como colestiramina, colestipol). Por lo tanto, para minimizar la interacción, administrar hidroclorotiazida 4 horas antes o 4-6 horas después de las resinas.
Ciclosporina: el tratamiento conjunto con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones como la gota.
Alcohol, barbitúricos o narcóticos: la administración concomitante de hidroclorotiazida con alcohol, barbitúricos o narcóticos puede potenciar la hipotensión ortostática.
Amantadina: las tiazidas pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.
Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan la motilidad gástrica: los agentes anticolinérgicos (como atropina, biperideno) pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, aparentemente, debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y el flujo de vaciado gástrico. Se puede predecir, entonces, que sustancias procinéticas pueden disminuir la biodisponibilidad de diuréticos tiazídicos.
Betabloqueantes y diazóxido: el uso concomitante de diuréticos tiazídicos con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucémico de diazóxido.
Agentes citotóxicos: las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los fármacos citotóxicos (como ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar su efecto mielosupresor.
Digitálicos: hipopotasemia o hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
Productos de contraste yodado: en caso de deshidratación inducida por diuréticos, hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente durante la administración concomitante de dosis altas de medios de contraste yodados. Los pacientes deberían ser rehidratados antes de la administración.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio: el efecto de depleción de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (como otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos). Si los medicamentos mencionados van a ser prescriptos junto a Disarval D se deben monitorear los niveles plasmáticos de potasio.
Medicamentos que afectan los niveles de sodio: el efecto hiponatrémico de los diuréticos puede verse intensificado por la administración concomitante de medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos. Se recomienda tener precaución en los tratamientos prolongados con estos medicamentos.
Medicamentos que inducen torsión de puntas: debido al riesgo de hipopotasemia se debe tener precaución al administrar hidroclorotiazida con estos fármacos, en particular, con antiarrítmicos Clase la y III, y algunos antipsicóticos.
Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (como probenecid, sulfinpirazona, allopurinol): puede ser necesario un ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos, debido a que hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico. Puede ser necesario elevar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración conjunta con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol.
Metildopa: se han observado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (como tubocurarina): el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
Otros antihipertensivos: las tiazidas pueden aumentar el efecto de otros agentes antihipertensivos (como guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, IECA, inhibidores directos de la renina y ARA II).
Aminas presoras (como noradrenalina, adrenalina): hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta a las aminas presoras.
Sales de calcio y Vitamina D: los diuréticos tiazídicos administrados con sales de calcio o vitamina D pueden incrementar los niveles séricos de calcio. Puede producirse hipercalcemia en pacientes con predisposición (como hiperparatiroidismo) por aumento de la reabsorción tubular de calcio.
Valsartán + Hidroclorotiazida:
Litio: las tiazidas disminuyen el clearance renal de litio, y como consecuencia, puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio cuando se administra concomitantemente con hidroclorotiazida. No se recomienda el uso combinado con litio, y en caso de ser necesario, se recomienda realizar un monitoreo de los niveles séricos del mismo.
Antiinflamatorios no esteroides (AINEs): los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo y natriurético de los diuréticos tiazídicos. Por otra parte, el uso concomitante puede conducir a insuficiencia renal aguda y un aumento del potasio sérico. Se recomienda hidratar al paciente y vigilar la función renal al comienzo del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS:
- Amlodipina + valsartán + hidroclorotiazida:
Las reacciones adversas fueron por lo general leves y transitorias y sólo infrecuentemente condujeron a la discontinuación del tratamiento.
Las más comúnmente observadas fueron mareo (1%) e hipotensión (0,7%).
Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados, reportadas con mayor frecuencia, fueron: hipopotasemia, mareo, edema, cefalea, hipotensión, dispepsia, polaquiuria, fatiga.
Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia, fueron:
Metabólicas: anorexia, hiperlipidemia, hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia.
Psiquiátricas: insomnio, alteraciones del sueño.
Neurológicas: coordinación anormal, mareo postural, mareo al esfuerzo, disgeusia, letargo, parestesia, neuropatía periférica, neuropatía, somnolencia, síncope.
Visuales: deterioro visual.
Auditivas: vértigo.
Cardíacas: taquicardia.
Vasculares: hipotensión ortostática, flebitis, tromboflebitis.
Respiratorias: tos, disnea, irritación de la garganta.
Digestivas: dolor en la parte superior del abdomen, malestar abdominal, halitosis, diarrea, sequedad bucal, náuseas, vómitos.
Dermatológicas: hiperhidrosis, prurito.
Musculoesqueléticas: dolor de espalda, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia, dolor en las extremidades.
Renales: elevación de la creatinina sérica, insuficiencia renal aguda.
Reproductivas: impotencia.
Otras: alteraciones de la marcha, astenia, molestia, malestar general, dolor de pecho no cardíaco.
De laboratorio: aumento de nitrógeno ureico en sangre, aumento de ácido úrico en sangre, disminución de potasio sérico, aumento de peso.
- Amlodipina:
Las reacciones adversas más frecuentemente observadas, fueron: mareo, cefalea, somnolencia, edema, palpitaciones, rubor, malestar abdominal, náuseas, hinchazón en los tobillos, fatiga, dolor en la parte superior del abdomen.
Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia, fueron:
Hematológicas: Muy raras: leucopenia, trombocitopenia con púrpura.
Inmunológicas: Muy raras: hipersensibilidad.
Metabólicas: Muy raras: hiperglucemia.
Psiquiátricas: Poco frecuentes: depresión, insomnio, alteraciones del sueño, cambios del estado de ánimo; *Raras:* confusión.
Neurológicas: Poco frecuentes: disgeusia, parestesia, síncope, temblor, hipoestesia; *Muy raras:* neuropatía periférica, hipertonía; *Frecuencia desconocida:* síndrome extrapiramidal.
Visuales: Poco frecuentes: disturbios en la visión, deterioro visual.
Auditivas: Poco frecuentes: tinnitus.
Cardíacas: Muy raras: arritmia (incluida taquicardia ventricular y fibrilación auricular), infarto de miocardio.
Vasculares: Poco frecuentes: hipotensión; *Muy raras:* vasculitis.
Respiratorias: Poco frecuentes: disnea, rinitis; *Muy raras:* tos.
Digestivas: Poco frecuentes: alteración de los hábitos intestinales, diarrea, boca seca, dispepsia, vómitos; *Muy raras:* gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis.
Hepatobiliares: Muy raras: elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, colestasis intrahepática, ictericia.
Dermatológicas: Poco frecuentes: alopecía, exantema, hiperhidrosis, prurito, púrpura, erupción, decoloración de la piel; *Muy raras:* angioedema, eritema multiforme, reacciones de fotosensibilidad, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke.
Musculoesqueléticas: Poco frecuentes: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia.
Renales: Poco frecuentes: trastorno de la micción, nicturia, polaquiuria.
Reproductivas: Poco frecuentes: impotencia, ginecomastia.
Otras: Poco frecuentes: astenia, malestar, malestar general, dolor de pecho no cardíaco, dolor.
De laboratorio: Poco frecuentes: aumento de peso, pérdida de peso.
- Valsartán:
Hematológicas: Frecuencia desconocida: disminución de la hemoglobina y del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia con púrpura.
Inmunológicas: Frecuencia desconocida: hipersensibilidad.
Auditivas: Poco frecuentes: vértigo.
Vasculares: Frecuencia desconocida: vasculitis.
Respiratorias: Poco frecuentes: tos.
Digestivas: Poco frecuentes: malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.
Hepatobiliares: Frecuencia desconocida: elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo aumento de la bilirrubina.
Dermatológicas: Frecuencia desconocida: angioedema, dermatitis bullosa, prurito, erupción.
Musculoesqueléticas: Frecuencia desconocida: mialgia.
Renales: Frecuencia desconocida: elevación de la creatinina sérica, insuficiencia y deterioro de la función renal.
Otras: Poco frecuentes: fatiga.
De laboratorio: Frecuencia desconocida: aumento de potasio en sangre.
- Hidroclorotiazida:
Las reacciones observadas con mayor frecuencia fueron: hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, aumento de

lípidos en sangre, hiperuricemia, impotencia, hipotensión ortostática, disminución del apetito, náuseas, vómitos, urticaria, erupción.
Otras reacciones observadas con menor frecuencia, fueron:
Dermatológicas: Raras: fotosensibilidad, purpura; *Muy raras:* reacciones similares al lupus eritematoso, vasculitis necrotizante y necrosis epidérmica toxica; *Frecuencia desconocida:* cáncer de piel no melanoma.
Hematológicas: Raras: trombocitopenia con púrpura, hipercalcemia; *Muy raras:* agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, leucopenia; *Frecuencia desconocida:* anemia aplásica.
Inmunológicas: Muy raras: hipersensibilidad.
Metabólicas: Raras: hipercalcemia, hiperglucemia, empeoramiento del estado metabólico diabético; *Muy raras:* alcalosis hipoclorémica.
Psiquiátricas: Raras: depresión, insomnio, alteraciones del sueño.
Neurológicas: Raras: mareo, dolor de cabeza, parestesia.
Visuales: Raras: deterioro visual; *Frecuencia desconocida:* glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo.
Cardíacas: Raras: arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular).
Respiratorias: Muy raras: distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), síndrome de dificultad respiratoria aguda.
Digestivas: Raras: malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, constipación, diarrea; *Muy raras:* pancreatitis.
Hepatobiliares: Raras: colestasis intrahepática, ictericia.
Musculoesqueléticas: Frecuencia desconocida: espasmos musculares.
Renales: Raras: insuficiencia renal y deterioro de la función renal; *Frecuencia desconocida:* insuficiencia renal aguda, disfunción renal.
Otras: Frecuencia desconocida: astenia, fiebre.
De laboratorio: Raras: glucosuria.

SOBREDOSIFICACION:
Sintomatología:
No hay experiencia de sobredosis con la combinación amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida. La sobredosis con amlodipina puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. La manifestación más probable de la sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. Con amlodipina se ha observado hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal. En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico, como consecuencia de una sobredosis con amlodipina que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas luego de la ingesta) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.
Tratamiento:
Amlodipina + Valsartán + Hidroclorotiazida:
Una hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis por amlodipina/valsartán/hidroclorotiazida exige apoyo cardiovascular activo (incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria), elevación de las extremidades, atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no exista contraindicación de uso, gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.
- Amlodipina:
Si la administración es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipina ha producido una disminución de la absorción de la misma.
Mediante la hemodiálisis es poco probable que se elimine amlodipina.
- Valsartán:
La hemodiálisis no es de utilidad para eliminar valsartán.
- Hidroclorotiazida:
La sobredosificación se encuentra asociada a depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia resultantes de la diuresis excesiva. Los signos y síntomas de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada, asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.
No se ha establecido el grado de extracción de la hidroclorotiazida por hemodiálisis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:
Hospital Posadas
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:
Disarval D 5/160/12,5:
Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos de color marrón claro, codificados en una cara con la inscripción M y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Disarval D 10/160/12,5:
Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos de color marrón, codificados en una cara con la inscripción M y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Disarval D 5/160/25:
Envases con 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos de color amarillo, codificados en una cara con la inscripción M y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Disarval D 10/160/25:
Envases con 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos de color ocre, codificados en una cara con la inscripción M y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Disarval D 10/320/25:
Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos de color marrón, codificados en una cara con la inscripción M y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

CONDICIONES DE CONSERVACION:
Mantener a temperatura entre 15ºC y 30ºC.
Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 57.501
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.
Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Abril 2025

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000272