Sarval D 80/12,5
160/12,5 - 160/25
320/12,5 - 320/25

Valsartán
80/160/320 mg
Hidroclorotiazida
12,5/25 mg

Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos ranurados

FORMULA:
Sarval D 80/12,5:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Valsartán 80 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo (CI: 77492), óxido férrico rojo (CI: 77491), óxido férrico pardo (CI: 77491/77499), c.s.p. 1 comprimido.
Sarval D 160/12,5:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Valsartán 160 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca de amarillo ocaso (CI: 15985), laca de amarillo quinolina (CI: 47005), laca de eritrosina (CI: 45430), laca de azul brillante (CI: 42090), c.s.p. 1 comprimido.
Sarval D 160/25:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Valsartán 160 mg, Hidroclorotiazida 25 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo (CI: 77492), c.s.p. 1 comprimido.
Sarval D 320/12,5:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Valsartán 320 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg.
Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato-polvo de celulosa), crospovidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p 1 comprimido.
Sarval D 320/25:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Valsartán 320 mg, Hidroclorotiazida 25 mg.
Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato-polvo de celulosa), crospovidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:
Antihipertensivo. Diurético.

INDICACIONES:
Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a la monoterapia. Esta asociación fija no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:
ACCION FARMACOLOGICA
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.
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 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.
La combinación con hidroclorotiazida proporciona una reducción adicional significativa 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 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, y con disminución del potasio sérico. La conexión renina-aldosterona es mediada por la angiotensina II, por lo tanto la coadministración de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con este diurético. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas.
Valsartán / Hidroclorotiazida
La reducción máxima de la presión sanguínea se obtuvo a las 2 - 4 semanas de tratamiento.
En estudios a largo plazo, el efecto de valsartán / hidroclorotiazida se mantuvo por hasta 2 años.
La eficacia de valsartán / hidroclorotiazida no es afectada por la edad o el sexo.
En los pacientes tratados con valsartán / hidroclorotiazida en estudios clínicos controlados, no se observó, esencialmente, cambios en la frecuencia cardíaca.
La incidencia de tos seca reportada en estudios clínicos controlados en pacientes tratados con valsartán / hidroclorotiazida fue similar a la observada en pacientes tratados con valsartán como monoterapia (2,9% vs. 2,6%, respectivamente) y significativamente menor a la observada en pacientes tratados con inhibidores de la ECA (7,9%).
En un ensayo clínico en el que participaron pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con inhibidores de la ECA, se reportó tos en el 19,5% de los pacientes tratados con valsartán y el 19,0% de los tratados con diuréticos tiazídicos, en comparación con el 68,5% de los tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05$).

FARMACOCINETICA:
Valsartán:
Absorción: luego de la administración oral, valsartán se absorbe rápidamente aunque la cantidad absorbida es variable. La $C_{máx}$ se alcanza aproximadamente a las 2-4 horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 23% (rango 23±7). Tanto los niveles plasmáticos máximos ($C_{máx}$) como el área bajo la curva (ABC) son aproximadamente proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis clínicas.
Cuando se administra valsartán con los alimentos, el ABC y la $C_{máx}$ disminuyen un 48 y 59% 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 estado estacionario se alcanza a la semana de tratamiento. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 17 litros.
Metabolismo y eliminación: valsartán presenta una cinética de eliminación multiexponencial ($t½\ \alpha < 1$ hora y $t½\ \beta$ de aproximadamente 9 horas). El clearance plasmático es relativamente lento (alrededor de 2 litros/hora) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (30 litros/hora). El 70% de la dosis absorbida se elimina en las heces y el 30% en la orina, principalmente como droga sin metabolizar. El principal metabolito, el 4-hidroxi valsartán, representa alrededor de un 9% de la dosis.
Valsartán no se acumula de manera apreciable luego de la administración repetida.
Hidroclorotiazida:
Absorción: la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 60-80%. En el rango de dosis terapéuticas, la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida es proporcional a la dosis. La ingesta de alimentos aumenta su absorción en aproximadamente un 15%. La $C_{máx}$ promedio se alcanza luego de aproximadamente 2 horas.
Distribución: hidroclorotiazida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Hidroclorotiazida se liga en alrededor de un 40-70% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente es de 5-6 litro/kg.
Eliminación: hidroclorotiazida no se metaboliza pero es eliminada rápidamente por los riñones. Cuando los niveles plasmáticos se han mantenido por al menos 24 horas, se observa que la vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis oral es eliminada (sin cambios) dentro de las 24 horas. Aproximadamente un 24% de la dosis oral es excretada en las heces.
Valsartán / Hidroclorotiazida:
La biodisponibilidad sistémica de hidroclorotiazida disminuye alrededor de 30% durante la administración concomitante con valsartán. La farmacocinética de valsartán no es afectada de manera significativa por la coadministración de hidroclorotiazida. Dicha interacción carece de relevancia clínica.
Poblaciones especiales:
Pacientes pediátricos: la farmacocinética de valsartán no ha sido

estudiada en pacientes menores de 18 años.
Pacientes de edad avanzada/Sexo: en pacientes de edad avanzada, el ABC de valsartán es aproximadamente un 70% superior y la vida media es aproximadamente un 35% más prolongada que la de los jóvenes. Estas diferencias no son consideradas clínicamente significativas. No se observaron diferencias en la farmacocinética de valsartán debidas al sexo.
En pacientes de edad avanzada, la concentración plasmática en el estado estacionario de hidroclorotiazida es más elevado y el clearance sistémico considerablemente disminuido en relación con pacientes jóvenes.
Insuficiencia renal: no se observó correlación alguna entre la función renal y la disponibilidad sistémica de valsartán en pacientes con insuficiencia renal de diferente severidad. No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 10 ml/min). Valsartán no puede ser removido por hemodiálisis.
En pacientes con trastornos de la función renal, el pico plasmático promedio y los valores del ABC de hidroclorotiazida son superiores. En pacientes con clearance de creatinina = 30 - 70 ml/min, la vida media de eliminación es casi el doble.
Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, incluyendo pacientes con trastornos obstructivos biliares, el ABC es 2 veces el observado en voluntarios sanos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:
La posología inicial dependerá del cuadro clínico y, en caso de pacientes ya tratados, de la respuesta antihipertensiva previa del paciente.
La dosis inicial usual es 1 comprimido de Sarval D 80/12,5 por día. Dependiendo de la respuesta del paciente y luego de 3 a 4 semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse a 1 comprimido de Sarval D 160/12,5 por día. Si el efecto antihipertensivo obtenido continúa siendo insuficiente, la dosis puede elevarse gradualmente, a intervalos de 3 a 4 semanas, hasta alcanzar un máximo de 320 mg de valsartán y 12,5 o 25 mg de hidroclorotiazida. Dosis superiores a 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida no han sido evaluadas en estudios clínicos.
El efecto antihipertensivo máximo se obtiene generalmente a las 2 - 4 semanas de tratamiento.
Tratamiento sustitutivo: Sarval D puede ser sustituido por la administración de sus componentes por separado en las dosis tituladas.
Sarval D puede administrarse con otros antihipertensivos.
Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada/Insuficiencia renal/insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina ≥ 30 ml/min) o insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con deterioro renal más severo, es decir clearance de creatinina < 30 ml/min, se prefiere el uso de diuréticos del asa, en lugar de tiazidas, por lo tanto no se recomienda administrar Sarval D.
Modo de administración:
Sarval D puede administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, a diuréticos tiazídicos o a derivados de las sulfonamidas. Embarazo (véase ADVERTENCIAS, Morbimortalidad fetal y neonatal). Lactancia. Anuria. Insuficiencia hepática severa, cirrosis biliar y/o colestasis. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min). Encefalopatía hepática. Pacientes con edema angioneurótico o antecedentes del mismo. Hipokalemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

ADVERTENCIAS:
Morbimortalidad fetal y neonatal: 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. Estos efectos no aparecen como resultado de la exposición a la droga durante el primer trimestre del embarazo. En mujeres tratadas con valsartán durante el embarazo se reportó aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Sarval D, el mismo deberá discontinuarse tan rápido como sea posible.
Los niños con antecedentes de exposición in útero a antagonistas de la angiotensina II deben ser cuidadosamente vigilados ante el riesgo de aparición de hipotensión, oliguria e hipercalemia. Si se produce oliguria deben controlarse principalmente la tensión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesario el empleo de exanguinotransfusión y diálisis peritoneal.
El tratamiento con hidroclorotiazida durante el primer trimestre entraña el riesgo de ictericia y trombocitopenia fetal o neonatal.
Hipotensión y pacientes deplecionados de volumen y/o sales: se ha observado hipotensión excesiva en 0,7% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con valsartán/hidroclorotiazida. Los pacientes con el sistema renina-angiotensina activados, tales como pacientes deplecionados de volumen y/o sales (como pacientes tratados con altas dosis de diuréticos) pueden presentar un cuadro de hipotensión sintomática. Esta condición debe corregirse antes de comenzar el tratamiento o el mismo debe comenzarse bajo cuidadosa supervisión médica. Si ocurriera hipotensión, 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.
Lupus eritematoso sistémico: se ha informado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.
Reacciones de hipersensibilidad: las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.
Enfermedad hepática: las tiazidas se deben usar con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, pues las alteraciones aún leves del balance hidrosalino, pueden precipitar el coma hepático.
Sarval D 160/12,5 contiene eritrosina como colorante.

PRECAUCIONES:
Trastornos hidroelectrolíticos: en estudios clínicos controlados con diferentes dosis de valsartán e hidroclorotiazida, la incidencia de hipokalemia (potasio sérico < 3,5 mEq/litro) en los pacientes tratados con la asociación fue de 3,0% y la de hiperkalemia (potasio sérico < 5,7 mEq/litro) de 0,4%. En general, el cambio promedio en la potasemia en pacientes tratados con 160/12,5 mg, 320/12,5 mg y 320/25 mg de valsartán e hidroclorotiazida respectivamente fue cercano a cero, pero con dosis de 80/12,5 mg y 160/25 mg de valsartán e hidroclorotiazida respectivamente, se observó una ligera disminución en la potasemia.
En estudios clínicos, los efectos opuestos de valsartán (80, 160 o 320 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg) sobre la potasemia se balancearon en muchos pacientes, pero en otros dominó uno de los dos efectos.
Se recomiendan determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados a fin de detectar posibles desbalances electrolíticos.
Todos los pacientes bajo tratamiento con tiazidas -y muy especialmente aquellos que presentan vómitos abundantes o que reciben fluidos parenterales- deben ser monitoreados en busca de signos clínicos de desbalance electrolítico o de fluidos (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipokalemia). Asimismo, deben ser advertidos sobre los signos y síntomas clínicos del desequilibrio hidrosalino: sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, convulsiones, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.
Puede desarrollarse hipokalemia, especialmente con diuresis rápida, en el caso de cirrosis grave, después de un tratamiento prolongado con tiazidas. Un aporte oral inadecuado de electrolitos también contribuye a la hipokalemia.
Aunque la hipocloremia es generalmente leve y usualmente no requiere un tratamiento específico, excepto bajo ciertas circunstancias (enfermedad hepática o renal), puede requerirse la reposición con cloruros en el tratamiento de la alcalosis metabólica.
En pacientes con edemas tratados con diuréticos tiazídicos que residen en lugares de climas cálidos puede ocurrir hiponatremia dilucional. Se recomienda restricción de líquidos y, si es necesario, la administración de sales.
Las tiazidas incrementan la excreción de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.
Efectos metabólicos y endócrinos: las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar una elevación leve e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo cálcico. Una hipercalcemia marcada puede ser

evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de realizar estudios sobre la función paratiroidea.
Se puede producir hiperuricemia o una crisis gotosa aguda en ciertos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas.
En pacientes tratados con diuréticos tiazídicos puede ocurrir hiperglucemia, y la diabetes mellitus latente puede convertirse en manifiesta durante el tratamiento con tiazidas. En pacientes con diabetes puede resultar necesario el ajuste posológico de la insulina o los antidiabéticos orales.
Pueden presentarse aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos asociados con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.
Sin embargo, con la dosis de hidroclorotiazida de Sarval D no se han informado efectos o fueron mínimos.
Deterioro de la función renal: en individuos susceptibles se han informado alteraciones en la función renal (incluyendo insuficiencia renal), consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina por valsartán.
En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (como pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o aumentos progresivos de la uremia y en raros casos con falla renal aguda y/o muerte. Pueden anticiparse similares resultados en pacientes tratados con valsartán.
En pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral tratados con inhibidores de la ECA, se ha reportado un aumento de la creatinina sérica o de la uremia. La administración de valsartán a corto plazo en 12 pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal no indujo ningún cambio significativo en la creatininemia o uremia. Sin embargo, valsartán no ha sido usado en tratamientos prolongados en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, por lo cual se recomienda una vigilancia especial de estos pacientes durante el tratamiento con Sarval D.
En pacientes con insuficiencia renal, las tiazidas pueden desencadenar azoemia. Pueden desarrollarse efectos acumulativos de los componentes de Sarval D en pacientes con función renal disminuida.
Deterioro hepático: dado que valsartán se elimina principalmente en forma inalterada por vía biliar, se recomienda precaución durante el tratamiento de estos pacientes con Sarval D. Se desaconseja el empleo de Sarval D en pacientes con insuficiencia hepática severa (Véase FARMACOCINETICA y POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).
Habilidad para manejar o utilizar máquinas: al igual que con otros antihipertensivos, se recomienda precaución cuando se conducen vehículos o se operan maquinarias.
Uso en pediatría: no se ha demostrado la eficacia y seguridad en niños.
Embarazo: véase ADVERTENCIAS: Morbimortalidad fetal y neonatal.
Se recomienda verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con el producto.
Lactancia: valsartán se excreta en la leche de ratas, pero se desconoce si se excreta en leche humana. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. 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 la droga posea para la madre.
Interacciones medicamentosas:
En estudios, no se han detectado interacciones clínicamente significativas durante el tratamiento concomitante de valsartán con amlodipina, atenolol, cimetidina, digoxina, furosemida, glibenclamida, hidroclorotiazida e indometacina.
Puesto que valsartán no es metabolizado en forma significativa, no serían de esperar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes debidas a la inducción o a la inhibición de CYP450.
Warfarina: la coadministración de valsartán y warfarina no modifica la farmacocinética de valsartán o las propiedades anticoagulantes de warfarina.
Drogas hiperkalemiantes: como con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno y amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otras drogas que puedan elevar la potasemia (como heparina) puede producir un incremento del potasio sérico. Se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante.
Litio: los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la litemia en pacientes bajo tratamiento con litio. Esto podría llevar a niveles séricos incrementados de litio con el consiguiente aumento del riesgo de los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos de éste. Se carece de información acerca del tratamiento concomitante de valsartán y litio. Cuando se administra concomitantemente con Sarval D es indispensable una estricta vigilancia de la litemia y la adaptación de la posología.
Antiinflamatorios no esteroides: en algunos pacientes, la administración conjunta de un AINE puede reducir los efectos (diuréticos, natriurético y antihipertensivo) de los diuréticos. Por otra parte, el uso concomitante puede conducir a insuficiencia renal aguda en los pacientes hipovolémicos. Se recomienda hidratar al paciente y vigilar la función renal al comienzo del tratamiento.
Drogas hipokalemiantes: las pérdidas de potasio y/o magnesio pueden incrementarse durante la administración de diuréticos kaliuréticos (como furosemida), glucocorticoides, ACTH, anfotericina B (parenteral), laxantes estimulantes, carbenoxolona, penicilina G y salicilatos.
Digitálicos: las modificaciones de las concentraciones de electrolitos (como hipokalemia) por efecto de Sarval D puede favorecer la aparición de arritmias inducidas por el digitálico. Se recomienda un monitoreo periódico de la potasemia durante el tratamiento concomitante.
Fármacos asociados con torsión de puntas: debido al riesgo de hipokalemia se debe tener precaución al administrar hidroclorotiazida con estos fármacos.
Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (como tubocurarina): el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
Drogas antidiabéticas (antidiabéticos orales e insulina): las tiazidas pueden debilitar la efectividad de los agentes antidiabéticos, como insulina o derivados de la sulfonilurea. Durante el tratamiento concomitante con Sarval D puede requerirse del ajuste posológico de la droga antidiabética.
Colestiramina y colestipol: las resinas disminuyen significativamente la absorción de hidroclorotiazida.
Alcohol, barbitúricos o narcóticos: puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.
Otros antihipertensivos: cuando el producto se usa concomitantemente con otros agentes antihipertensivos u otras sustancias con potencial antihipertensivo (como nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos) se debe prever la potenciación del efecto antihipertensivo.
Aminas presoras (como noradrenalina): posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, aunque no de magnitud suficiente como para impedir su uso.
Allopurinol: el tratamiento concomitante aumenta la probabilidad de reacciones de hipersensibilidad debidas a allopurinol.
Productos de contraste yodados: 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.
Metformina: se recomienda 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. Se recomienda no administrar metformina si la creatininemia sobrepasa los 15 mg/litro (135 µmol/litro) en el hombre y los 12 mg/litro (110 µmol/litro) en la mujer.
Ciclosporina: el tratamiento concomitante aumenta el riesgo de hiperuricemia y favorece la aparición de síntomas de gota.
Otras interacciones: las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido. Los agentes anticolinérgicos (como atropina, biperideno) pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.
Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas causados por la amantadina.
Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los fármacos citotóxicos (como ciclofosfamida, metotrexato).
Durante el tratamiento concomitante de Sarval D y suplementos de calcio o vitamina D, deberán monitorearse las concentraciones de calcio séricas.
Interacciones con las pruebas de laboratorio:
Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea.

REACCIONES ADVERSAS:
La seguridad de valsartán/hidroclorotiazida ha sido evaluada en más de 5700 individuos, cifra que incluye más de 990 pacientes con hipertensión tratados durante más de 6 meses.
Las reacciones adversas asociadas al tratamiento fueron por lo general leves y transitorias y no hubo relación entre estas reacciones y la edad, el sexo, la raza o el régimen de tratamiento.
En estudios clínicos placebo controlados la incidencia global de reacciones adversas reportadas con valsartán fue similar a placebo. Un 2,3% de los pacientes tratados con valsartán/hidroclorotiazida y un 3,1% de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación del tratamiento fueron: cefalea, fatiga y mareo.
Las reacciones adversas encontradas en estudios placebo controlados, ocurridos en al menos el 2% de los pacientes tratados con valsartán/hidroclorotiazida y que fueron más frecuentes con el tratamiento activo que con placebo fueron: mareo (9% vs. 7%), infección viral (3% vs. 1%), fatiga (5% vs. 1%), faringitis (3% vs. 1%), tos (3% vs. 0%), diarrea (3% vs. 0%).
Las reacciones adversas reportadas en el grupo activo con frecuencia > 2% pero similar al grupo placebo fueron: cefalea, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, dolor de espalda y dolor de pecho.
Se reportaron efectos ortostáticos dosis dependientes en menos del 1% de los pacientes. Se observó un incremento de la incidencia de mareo en pacientes tratados con 160 mg de valsartán / 25 mg de hidroclorotiazida (16%), en comparación con la reportada en pacientes tratados con 80 mg de valsartán / 12,5 mg de hidroclorotiazida (6%).
Otras reacciones adversas reportadas en > 0,2% de los pacientes tratados con la asociación, independientemente de la relación con el tratamiento, fueron:
Cardiovasculares: palpitaciones, síncope, taquicardia, hipotensión.
Dermatológicas: enrojecimiento cutáneo, rash, quemadura de sol, incremento de la sudoración.
Digestivas: incremento del apetito, constipación, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal, náuseas, dolor abdominal, vómito, gastroenteritis.
Metabólicas: deshidratación, gota.
Musculoesqueléticas: artralgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor de extremidades, mialgia.
Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedad, depresión, insomnio, disminución de la líbido, parestesia, somnolencia.
Respiratorias: broncoespasmo, disnea, epistaxis, bronquitis, gripe.
Sensoriales: tinnitus, vértigo, visión anormal.
Urogenitales: disuria, impotencia, alteración del ritmo miccional, infección del tracto urinario.
Otras: reacciones alérgicas, anafilaxis, astenia, edema dependiente, fiebre.
Reacciones adversas de postcomercialización:
En estudios de postcomercialización se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:
Digestivas: enzimas hepáticas elevadas y muy raramente, hepatitis.
Renales: insuficiencia renal.
Dermatológicas: alopecia.

Otras: hiperkalemia.
Hallazgos en los análisis de laboratorio:
En estudios clínicos controlados, raramente se han asociado cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio standard con la administración de valsartán/ hidroclorotiazida.
- *Creatinina sérica:* incrementos leves en la creatinina sérica fueron observados en 2% de los pacientes tratados con valsartán/ hidroclorotiazida, en comparación con 0,4% de los pacientes que recibieron placebo.
- *Electrolitos séricos:* véase PRECAUCIONES, Trastornos hidroelectrolíticos.
- *Hematológicas:* disminuciones > 20% en la hemoglobina y en el hematocrito fueron observadas en 0,1% y 1,0% de los pacientes tratados con valsartán/hidroclorotiazida, respectivamente. Se reportó neutropenia en el 0,1% de los pacientes tratados con la asociación y en el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo.
- *Test de la función hepática:* se han reportado elevaciones ocasionales de los valores de la función hepática.

SOBREDOSIFICACION:
Sintomatología: los datos relativos a la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosis serían hipotensión y taquicardia. Podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Se reportó disminución del nivel de conciencia, colapso circulatorio y shock. Los signos y síntomas de sobredosis asociados con hidroclorotiazida más comúnmente observados son los causados por la depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultantes de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.
Tratamiento: si la ingestión es reciente se deberá inducir el vómito. De ocurrir hipotensión excesiva, se deberá instaurar un tratamiento de apoyo, pudiendo requerirse la infusión de solución salina normal.
La hemodiálisis no es de utilidad para eliminar valsartán. No se ha establecido el grado de extracción de hidroclorotiazida por hemodiálisis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
(011) 4962-2247 / 4962-6666
Hospital Posadas:
(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION:
Sarval D 80/12,5:
Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos romboidales, color marrón claro, ranurados, codificados en una cara con “80” y “SD” y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Sarval D 160/12,5:
Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos romboidales, color rojo, ranurados, codificados en una cara con “160” y “SD” y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Sarval D 160/25:
Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos romboidales, color amarillo, ranurados, codificados en una cara con “160” y “SD” y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Sarval D 320/12,5:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos romboidales, color marrón, ranurados, codificados en una cara con “320” y “SD” y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

Sarval D 320/25:
Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos romboidales, color amarillo, ranurados, codificados en una cara con “320” y “SD” y con isotipo de identificación Baliarda en la otra.

CONDICIONES DE CONSERVACION:
Mantener a temperatura no superior a 30ºC.
Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 53.126
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

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 2008

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

4209491