

Diapresán® D8

Diapresán® D16

Comprimidos

DESCRIPCIÓN

Diapresán® D es una combinación de candesartán (antagonista del receptor de angiotensina II, selectivo para los receptores AT₁) + hidroclorotiazida (diurético tiazídico).

Diapresán® D8. Cada comprimido contiene candesartán cilexetilo 8 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg.

Diapresán® D16. Cada comprimido contiene candesartán cilexetilo 16 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg.

FARMACOLOGÍA

Candesartán cilexetilo es un profármaco, éster benzimidazólico. El candesartán cilexetilo es rápida y completamente bioactivado por la hidrólisis del éster a candesartán, durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Es fundamentalmente excretado en la orina y en las heces (a través de la bilis) y sufre un metabolismo hepático menor. La vida media de eliminación de candesartán es aproximadamente de 9 horas. Luego de una monodosis o de administración repetida, tiene una farmacocinética lineal hasta dosis de 32 mg. Candesartán y su metabolito inactivo no se acumulan en el suero luego de las dosis repetidas 1 vez/día. La biodisponibilidad absoluta es estimada en alrededor del 15%. Luego de su ingestión, la concentración "pico" sérica se alcanza a las 3 y 4 horas. Los alimentos con alto contenido graso no afectan la biodisponibilidad del producto.

Está altamente ligado (en más del 99%) a las proteínas plasmáticas y no penetra en los glóbulos rojos.

No se conoce la farmacocinética de candesartán cilexetilo en pacientes menores de 18 años.

La concentración plasmática de candesartán es 50% mayor en los pacientes añosos en comparación con los más jóvenes, luego de administrar igual dosis. Sin embargo, dado que permanece en los añosos la farmacocinética lineal y no hay acumulación de candesartán y de su metabolito inactivo, no existe necesidad de adecuación de la dosis inicial.

No hay diferencias farmacocinéticas entre los sexos ni las razas. En los pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de candesartán están elevadas. Luego de dosis repetidas, las mismas pueden doblarse (en presencia de insuficiencia renal severa: $ClCr < 30$ mL/min/1,73 m²). La farmacocinética de candesartán en pacientes que reciben hemodiálisis es similar a la de aquellos con insuficiencia renal severa. No es posible removerlo por hemodiálisis. No es necesario el ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. La presencia de insuficiencia hepática leve a moderada no modifica la farmacocinética de candesartán.

El candesartán exhibe una potente y alta antagonización específica de los receptores de angiotensina II (ARA-II), en el músculo vascular liso y en las células de la glomerulosa de la glándula suprarrenal.

Tiene gran potencia y acción antihipertensiva prolongada que se mantiene uniforme por más de 24 horas. Dicha acción antihipertensiva es debida a la disminución de la resistencia vascular periférica, mientras que la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco no se ven afectados. Su efecto terapéutico es dosis-dependiente.

Luego de la administración de dosis únicas de 2,5; 5 mg ó más, disminuyó la tensión arterial entre las 4 - 24 horas posteriores, con un marcado aumento de la actividad de renina plasmática, y niveles de angiotensina I y II, sin efectos sobre la frecuencia cardíaca. Luego de dosis repetidas, el efecto hipotensor fue sostenido y no se acompañó de efectos adversos.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Estos aumentan la excreción de sodio, cloro y agua en el epitelio tubular renal, por interferencia con el transporte de los iones sodio, a nivel del túbulo contorneado distal. También aumenta la excreción de otros electrolitos, especialmente potasio y magnesio. La administración prolongada puede causar una leve alcalosis metabólica asociada a hipocalcemia e hipocloremia. En la administración a largo plazo, la eliminación de calcio está sustancialmente disminuida. También está reducida la excreción de ácido úrico, así como la de litio.

Como disminuye la actividad de la anhidrasa carbónica, la excreción de bicarbonato está aumentada, pero este efecto es generalmente pequeño comparado con el aumento de la excreción de cloro, no alterándose de manera apreciable el pH urinario. Reduce la tasa de filtración glomerular, pero no es claro si este resultado se debe a un efecto directo sobre la vasculatura renal o es secundario a una disminución del volumen intravascular o a un incremento de la presión intratubular causado por la inhibición de la reabsorción de sodio y agua.

Las tiazidas tienen una actividad antihipertensiva y son capaces de aumentar la acción de otros agentes antihipertensivos. No se conoce precisamente el mecanismo de esta acción, pero se piensa que se debe a una dilatación arteriolar directa.

La hidroclorotiazida es absorbida a partir del tracto gastrointestinal en velocidad y extensión variables, cruza la barrera placentaria, se distribuye en la leche, no penetra la barrera hematoencefálica. Basados en concentraciones plasmáticas del fármaco en un período de por lo menos 24 horas, su vida media plasmática está entre 6 y 15 horas. Aparentemente, no es metabolizado y se excreta cambiando en la orina. Por lo menos el 60% del fármaco se elimina del organismo dentro de las 24 horas. El comienzo de su acción diurética ocurre dentro de las 2 horas y el efecto "pico" ocurre entre 3 a 6 horas. La duración de su acción diurética es entre 6 y 12 horas. El comienzo de su acción antihipertensiva está entre 3 a 4 días y se disipa durante la primer semana luego de la interrupción de la terapéutica crónica.

INDICACIONES Y USOS

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no esté controlada de forma adecuada con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcionante. Hiperaldosteronismo primario.

Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis. Hipopotasemia y/o hipercalcemia refractarias. Gota.

No se recomienda el uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden incrementar las concentraciones séricas de potasio.

El uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida con aliskirén (inhibidor de la renina) está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($TFG < 60$ mL/min/1,73 m²).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Pacientes con estenosis de las arterias renales, reducción del volumen intravascular o que reciben diuréticos ahorradores de potasio.

Insuficiencia renal leve-moderada. Insuficiencia hepática leve-moderada; cardiopatía isquémica o enfermedad cerebro vascular; ICC grave, estenosis valvular mitral y aórtica, miocardiopatía hipertrofica; cirugía mayor o durante la anestesia. Puede resultar menos efectivo en el descenso de la presión arterial en pacientes de raza negra. Riesgo de hipotensión sintomática en pacientes con disminución de sodio y/o deshidratados. Monitorizar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede alterar la tolerancia a la glucosa o manifestar una diabetes mellitus latente, en algunos casos podría ser necesario el ajuste de la dosis de anti-diabéticos, incluyendo la insulina.

Los diuréticos tiazídicos deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores del equilibrio hidroelectrolítico que pueden desencadenar un coma hepático.

No se no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el empleo concomitante de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores de la renina (aliskirén) ya que se aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, está sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

La seguridad y eficacia de esta asociación no esta comprobada en menores de 18 años. No se han estudiado los efectos del mismo sobre la habilidad para conducir o manejar máquinas.

Se recomienda realizar un monitoreo frecuente de los electrolitos en suero ya que la hidroclorotiazida, puede determinar alteraciones hidro-electrolíticas (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Diapresán® D contiene lactosa en su formulación.

Embarazo y Lactancia: contraindicado.

Insuficiencia Renal: en pacientes con insuficiencia renal se prefiere el uso de diuréticos de asa al uso de tiazidas. Se recomienda ajustar las dosis de candesartán cilexetilto en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ClCr \geq 30ml/min/1,73 m² área de superficie corporal (ASC)) antes de pasar al tratamiento con candesartán / hidroclorotiazida (para estos pacientes la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilto es de 4 mg). Candesartán / hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr $<$ 30 ml/min/1,73 m² ASC).

Insuficiencia hepática: se recomienda realizar un ajuste de la dosis de candesartán cilexetilto en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada antes de pasar al tratamiento con candesartán/hidroclorotiazida (para estos pacientes la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilto es de 4 mg). Diapresán® D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Interacciones: otros fármacos con efecto antihipertensivo pueden potenciar la acción de Diapresán® D. La coadministración con heparina o diuréticos ahorradores de potasio o suplementos o sales de potasio incrementan el riesgo de hiperpotasemia. Potencia la toxicidad de litio. Los AINEs pueden disminuir su efecto antihipertensivo.

El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede potenciarse por diuréticos, laxantes, anfotericina, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico.

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a efectos cardiotoxicos de digoxina y antiarrítmicos. La absorción de hidroclorotiazida se ve reducida por colestipol o colestiramina.

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una disminución de la excreción. Puede potenciar el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por. ej. tubocurarina) e hipoglucemiante de betabloqueantes así como también requerir ajuste de medicación hipoglucemiante.

Los agentes anticolinérgicos (por ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de citotóxicos (por. ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores. Hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda especialmente con dosis altas de medios de contraste yodados.

La hipotensión arterial postural puede agravarse tras la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

La hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda especialmente con dosis altas de medios de contraste yodados.

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gota.

Reacciones adversas: en estudios clínicos controlados con candesartán cilexetilto/hidroclorotiazida las reacciones adversas fueron leves y transitorias. La tolerancia de esta asociación es comparable al placebo con un régimen de una dosis al día. La incidencia de efectos adversos es independiente de la dosis, edad o sexo. Los más frecuentes son cefaleas, infección respiratoria alta, dorsalgia y mareos, no habiéndose establecido una relación de causa-efecto con candesartán cilexetilto.

Los intervalos en las frecuencias empleadas para la clasificación de reacciones adversas son los siguientes: muy frecuentes (\geq 1/10), frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10), poco frecuentes (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100), raras (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000) y muy raras ($<$ 1/10.000).

Para candesartán cilexetilto se ha reportado de forma:

Frecuente: infecciones respiratorias, mareos, vértigo, cefalea.

Muy raras: leucopenia, neutropenia y agranulocitosis, hiperpotasemia, hiponatremia. Tos, náuseas. Aumento de enzimas hepáticas, alteración de la función hepática, hepatitis. Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito. Dolor de espalda, artralgias, migrañas. Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles. Se han descrito casos de hipotensión arterial, usualmente leves, durante la anestesia y cirugía en pacientes tratados con ARA-II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina, y muy raramente requieren tratamiento sintomático.

Las reacciones adversas notificadas durante la monoterapia con hidroclorotiazida, generalmente con dosis de 25 mg o superiores han sido:

Frecuentes: hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia). Mareo, vértigo. Glucosuria, debilidad. Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Poco frecuentes: hipotensión arterial postural. Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento. Erupción cutánea, urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Raras: leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica. Reacciones anafilácticas. Alteraciones del sueño, depresión, inquietud. Parestesia. Visión borrosa transitoria. Arritmias cardíacas. Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea). Disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar). Pancreatitis. Ictericia (ictericia colestásica intrahepática). Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas de tipo lupus eritematoso, reactivación del lupus eritematoso cutáneo. Espasmo muscular. Disfunción renal y nefritis intersticial. Fiebre. Incrementos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina sérica.

SOBREDOSIFICACIÓN

La manifestación más probable es hipotensión arterial sintomática y mareos.

Se han reportado casos de sobredosis de hasta 672 mg de candesartán cilexetilto en los cuales la recuperación del paciente no resultó problemática.

La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es una pérdida aguda de líquidos y electrolitos. Pueden observarse síntomas tales como vértigo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmias ventriculares, sedación/alteración de la consciencia y calambres musculares.

Ante una sobredosificación con hipotensión arterial sintomática se deberá, de estar indicado, inducir el vómito o proceder a un lavado gástrico. Ante cuadros de hipotensión arterial manifiesta se debe monitorizar los signos vitales e instaurar un tratamiento sintomático (incluyendo fármacos simpaticomiméticos de ser necesario), debe, además, valorarse y corregir el equilibrio ácido-base y electrolítico sérico.

Candesartán no se elimina por hemodiálisis y se desconoce en qué medida la hidroclorotiazida logra hacerlo.

En caso de intoxicación, llamar al C.I.A.T (Tipo de Información y Asesoramiento Toxicológico, Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n, Tel 1722).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis debe ser individualizada. La respuesta de la presión arterial está relacionada con una dosis de candesartán que oscila entre 4-32 mg. La dosis inicial usual recomendada de Diapresán® D 8, 1 vez/día con o sin alimentos. Si la presión arterial no se controlara, se puede pasar a Diapresán® D 16, 1 vez/día. Las dosis mayores de 32 mg de candesartán y de 50 mg de hidroclorotiazida no son recomendadas. El efecto antihipertensivo se hace evidente dentro de las primeras 2 semanas, lográndose una reducción máxima dentro de las 4-6 semanas del inicio. No es necesaria la modificación de la dosis inicial en pacientes afeos, en insuficientes renales o insuficientes hepáticos leves a moderados.

Los pacientes con posible depleción del volumen intravascular (p.e. tratados previamente con diuréticos) deben iniciar este tratamiento bajo supervisión médica estricta, considerando comenzar con la menor dosis.

Diapresán® D 8 ó D 16 es usualmente administrado en la mañana, tratando de evitar interrumpir el sueño por la diuresis.

La dosis debe ajustarse a la cantidad mínima efectiva, especialmente en el adulto mayor.

PRESENTACIÓN

Diapresán® D 8: envases conteniendo 20 comprimidos de candesartán 8 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg.

Diapresán® D 16: envases conteniendo 20 comprimidos de candesartán 16 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg.

No deje ningún medicamento al alcance de los niños.



Gramón Bagó de Uruguay S.A.
Av. J. Suárez 3359 - Montevideo

www.gramonbago.com.uy
E-mail: info@gramonbago.com.uy
Servicio de atención al consumidor:
☎ 0800 1856