

Tabletas Recubiertas  
**HYZAAR® 50/12.5 MG**  
**HYZAAR® 100/12.5 MG**  
**HYZAAR® FORTE 100/25 MG**  
(Losartán potásico e hidroclorotiazida)

## I. CLASE TERAPÉUTICA

HYZAAR® (losartán potásico e hidroclorotiazida) es la primera combinación de un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) y un diurético.

## II. INDICACIONES

### Hipertensión

HYZAAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión cuando el tratamiento inicial con losartán o hidroclorotiazida sola no resulta en un adecuado control de la presión arterial

HYZAAR es una combinación de losartán con hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, losartán, usualmente en combinación con hidroclorotiazida, y como consecuencia del adecuado control de la presión arterial reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver RAZA).

## III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

HYZAAR® puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

HYZAAR® puede ser administrado con o sin alimentos.

### Hipertensión

La dosis usual de inicio y de mantenimiento de HYZAAR® es una tableta de HYZAAR® 50/12.5 (50 mg de losartán y 12.5 mg de hidroclorotiazida) una vez al día. Para pacientes que no responden adecuadamente a HYZAAR® 50/12.5, la dosis puede ser aumentada a una tableta de HYZAAR® FORTE 100/25 (100 mg de losartán y 25 mg de hidroclorotiazida) una vez al día o dos tabletas de HYZAAR® 50/12.5 una vez al día. La dosis máxima es una tableta de HYZAAR® FORTE 100/25, o dos tabletas de HYZAAR® 50/12.5 una vez al día. En general, el efecto antihipertensivo se logra dentro de las tres semanas de comenzar el tratamiento.

HYZAAR® no deberá ser iniciado en pacientes con disminución del volumen intravascular (por ejemplo, aquellos tratados con altas dosis de diuréticos).

No se recomienda administrar HYZAAR® en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq$ 30 mL/min) o con insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis inicial de HYZAAR® 50/12.5 en pacientes de edad avanzada. HYZAAR® FORTE 100/25 no debe ser usado como terapia inicial en pacientes de edad avanzada.

### Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

La dosis usual de inicio es 50 mg de losartán una vez al día. Si la meta de presión sanguínea deseada no se alcanza con 50 mg de losartán, la terapia debe ser titulada usando una combinación de losartán y una dosis baja de hidroclorotiazida (12.5 mg) y, si es necesario, la dosis debe luego ser aumentada a 100 mg de losartán y 12.5 mg de hidroclorotiazida una vez al día. Si es necesario, la dosis debe ser aumentada a losartán 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg una vez al día. HYZAAR® 50/12.5 e HYZAAR® FORTE 100/25 son formulaciones alternativas adecuadas en pacientes que de otra forma serían tratados concomitantemente con losartán más hidroclorotiazida.

## **IV. CONTRAINDICACIONES**

HYZAAR está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- pacientes con anuria.
- pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos.

HYZAAR no debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes (Ver Sección INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

## **V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

### Losartán – hidroclorotiazida

#### Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultante pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de HYZAAR® lo más pronto posible. (ver EMBARAZO).

*Hipersensibilidad:* Angioedema. Ver EFECTOS COLATERALES.

#### *Insuficiencia Hepática o Renal*

No se recomienda administrar HYZAAR® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq$  30 mL/min) (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

### Losartán

#### *Deterioro de la función renal*

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

#### *Incremento en el potasio sérico*

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

#### Hidroclorotiazida

##### *Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico*

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito intercurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

##### *Efectos metabólicos y endocrinológicos*

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

##### *Cáncer de piel no melanoma*

En estudios epidemiológicos se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales [BCC, por sus siglas en inglés] y carcinoma de células escamosas [SCC, por sus siglas en inglés]) con un incremento de la dosis acumulativa de hidroclorotiazida. Las acciones foto-sensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel no melanoma.

Los pacientes que toman hidroclorotiazida deben ser informados sobre el riesgo de cáncer de piel no melanoma y se les debe recomendar que tomen medidas preventivas para reducir la exposición al sol y a los rayos UVA artificiales. Los pacientes deben revisar regularmente su piel en busca de nuevas lesiones e informar rápidamente a sus médicos de lesiones cutáneas sospechosas para su evaluación. El uso de hidroclorotiazida también puede ser reconsiderado

en pacientes que hayan experimentado cáncer de piel no melanoma previo. (Ver también EFECTOS COLATERALES).

#### *Otras*

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas.

## **VI. EMBARAZO**

**Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender lo más pronto posible la administración de HYZAAR®.**

Aunque no hay experiencia del uso de HYZAAR® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán potásico en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En los humanos la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto es mayor si HYZAAR® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultante puede ser asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de HYZAAR® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe HYZAAR, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a HYZAAR® para hipotensión, oliguria e hipercalemia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en embarazadas sanas, pues expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario, que incluye ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Los diuréticos no

previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo, y no hay pruebas satisfactorias de que sean útiles en el tratamiento de ésta.

## **VII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA**

No se sabe si losartán es excretado en la leche materna. Las tiazidas sí aparecen en la leche materna. Debido a la posibilidad de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si la madre deja de amamantar o deja de tomar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

## **VIII. USO PEDIATRICO**

No se han determinado la seguridad y la eficacia en niños.

Neonatos con historial de exposición intrauterina a HYZAAR®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y/o como sustitución de los trastornos de la función renal.

## **IX. USO EN ADULTOS MAYORES**

En los estudios clínicos no hubo diferencias clínicamente significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de HYZAAR® entre los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y los más jóvenes ( $<65$  años).

## **X. RAZA**

De acuerdo con el estudio LIFE (por sus siglas en inglés, Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), los beneficios de losartán en la morbilidad y mortalidad cardiovascular comparado con atenolol, no se observaron en los pacientes de la raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aun cuando ambos tratamientos redujeron eficazmente la presión arterial en los pacientes de raza negra. En toda la población del estudio LIFE (n=9,193), el tratamiento con losartán proporcionó una reducción de riesgo de 13.0% (p=0.021) comparado con atenolol en los pacientes que alcanzaron el objetivo primario compuesto combinado de incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, losartán disminuyó la morbilidad y la mortalidad cardiovascular comparado con atenolol en pacientes no pertenecientes a la raza negra, hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (n=8,660) de acuerdo con el objetivo primario combinado de incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (p=0.003). En este estudio, sin embargo, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tuvieron un riesgo menor de presentar el objetivo primario compuesto comparados con pacientes de la raza negra tratados con losartán (p=0.03). En el subgrupo de pacientes de raza negra (n=533, 6% de los pacientes del estudio LIFE), ocurrieron 29 eventos del objetivo primario en los 263 pacientes con atenolol (11%, 25.9 por 1000 paciente-año) y 46 en los 270 pacientes tratados con losartán (17%, 41.8 por 1000 paciente-año).

## **XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

Losartán

En estudios de farmacocinética clínica no se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital (ver Hidroclorotiazida, *Alcohol, barbitúricos o narcóticos*), ketoconazol y eritromicina. Se ha reportado que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. Las consecuencias clínicas de estas interacciones no han sido evaluadas.

Como con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno y amilorida), los suplementos de potasio, los sustitutos de sal que contienen potasio, u otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico (por ejemplo, productos que contienen trimetoprima) pueden llevar a incrementos del potasio sérico.

Así como con otros fármacos que afectan la excreción de sodio, la excreción de litio puede ser reducida. Por lo tanto, los niveles de litio sérico deben ser monitoreados cuidadosamente cuando las sales de litio son coadministradas con los antagonistas del receptor de angiotensina II.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa- 2 (Inhibidores de la COX- 2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede ser atenuado por los AINES incluyendo los inhibidores selectivos de la COX- 2.

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes adultos mayores, o pacientes con volumen reducido, incluyendo aquellos en terapia diurética) que están siendo tratados con antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa- 2, la coadministración de antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la ECA puede conllevar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por lo tanto, esta combinación deberá ser administrada con precaución en pacientes con función renal comprometida.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés) con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskireno está asociado con incremento de los riesgos de hipotensión, síncope, hipercalemia, y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) comparado con la monoterapia. Realizar un monitoreo estrecho de la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes que estén tomando HYZAAR® y otros agentes que afecten el RAAS. No administrar de forma concomitante aliskireno con HYZAAR® en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskireno con HYZAAR® en pacientes con deterioro renal (TFG<60 mL/min).

#### Hidroclorotiazida

Al administrarse concomitantemente, los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

*Alcohol, barbitúricos o narcóticos*- pueden potenciar la hipotensión ortostática.

*Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina)* - puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética.

*Otros antihipertensivos*- efecto aditivo.

*Resinas de colestiramina y de colestipol-* la absorción de la hidroclorotiazida disminuye en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de colestiramina o colestipol fijan la hidroclorotiazida y reducen su absorción gastrointestinal hasta 85% y 43%, respectivamente.

*Corticosteroides, ACTH o glicirricina (encontrada en regaliz)-* aumento de la pérdida de electrólitos, en particular hipopotasemia.

*Aminas presoras (por ejemplo, adrenalina)-* puede disminuir la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para excluir su uso.

*Relajantes de músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina)-* posible aumento de la respuesta relajante muscular.

*Litio-* los agentes diuréticos disminuyen la depuración renal del litio y aumentan en forma importante el riesgo de toxicidad por litio, por lo que no se recomienda su uso concomitante. Antes de administrar un preparado de litio, consúltense las instrucciones para su empleo.

*Antiinflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa 2-*, la coadministración de un antiinflamatorio no esteroideo, incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 selectivos pueden disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes en edad avanzada, o pacientes con volumen reducido, incluyendo aquellos en terapia diurética) que están siendo tratados con antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, la coadministración de antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la ECA puede conllevar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por lo tanto, esta combinación deberá ser administrada con precaución en pacientes con función renal comprometida.

#### *Interacciones de pruebas de laboratorio*

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de la función paratiroidea (ver PRECAUCIONES).

## **XII. EFECTOS COLATERALES**

En los estudios clínicos con losartán potásico-hidroclorotiazida no se ha observado ninguna reacción adversa particular de esta combinación. Las reacciones adversas se han limitado a las reportadas previamente con losartán potásico y/o hidroclorotiazida. La incidencia global de reacciones adversas reportada con la combinación fue similar a placebo. El porcentaje de casos en que se suspendió el tratamiento también fue comparable a placebo.

En general, el tratamiento con losartán potásico-hidroclorotiazida fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido de naturaleza leve y pasajera y no han requerido suspender el tratamiento.

En los estudios clínicos controlados de hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa considerada como relacionada con el medicamento, y que ha ocurrido con una incidencia mayor a placebo en 1% o más de los pacientes tratados con losartán potásico/hidroclorotiazida.

En un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán a menudo en combinación con hidroclorotiazida, fue generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales más comunes fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en la experiencia post mercadeo con HYZAAR® y/o en los estudios clínicos o tras su uso post mercadeo con los componentes individuales:

*Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):* cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

*Trastornos del sistema sanguíneo y del sistema linfático:* Trombocitopenia, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

*Trastorno del sistema inmune:* Reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo edema de la laringe y glotis que causa obstrucción de las vías aéreas y/o edema facial, de labios, de faringe y/o de lengua han sido reportadas rara vez en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA.

*Trastornos nutricionales y del metabolismo:* Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desbalance de electrolitos incluyendo hiponatremia e hipopotasemia.

*Trastornos psiquiátricos:* Insomnio, intranquilidad.

*Trastornos del sistema nervioso:* Disgeusia, cefalea, migraña, parestesias.

*Trastornos del ojo:* Xantopsia, visión borrosa transitoria.

*Trastornos cardíacos:* Palpitaciones, taquicardia.

*Trastornos vasculares:* Efectos ortostáticos relacionados con la dosis, angiitis necrotizante (vasculitis) (vasculitis cutánea).

*Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:* Tos, congestión nasal, faringitis, trastorno del seno, infecciones de vías respiratorias altas, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

*Trastornos gastrointestinales:* Dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, cólicos, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómito, pancreatitis, sialoadenitis.

*Trastornos hepatobiliares:* Hepatitis, ictericia (ictericia intrahepática colestática).

*Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos:* Rash, prurito, purpura (incluyendo purpura Henoch – Schoenlein), necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, eritrodermia, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

*Trastornos musculo - esqueléticos y del tejido conectivo:* Dolor de espalda, calambres musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

*Trastornos renales y urinarios:* Glicosuria, disfunción renal, nefritis intersticial, falla renal.

*Trastornos del sistema reproductivo y de la mama:* Disfunción eréctil / impotencia.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* Dolor de pecho, edema/hinchazón, malestar, fiebre, debilidad.

*Investigaciones:* Anormalidades en el funcionamiento del hígado.

### Descripción de efectos colaterales seleccionados

Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Según los datos disponibles de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación entre el cáncer de piel no melanoma (BCC y SCC) e hidroclorotiazida, dependiente de la dosis acumulada.

El estudio más grande incluyó una población compuesta por 71,533 casos de BCC y 8,629 casos de SCC ligados con 1,430,833 y 172,462 controles de población, respectivamente. El alto uso acumulativo de hidroclorotiazida ( $\geq 50,000$  mg) se asoció con una razón de probabilidades ajustada (odds ratio, OR) de 1.29 (IC 95%: 1.23-1.35) para BCC y 3.98 (IC 95%: 3.68-4.31) para SCC. Se observó una relación de dosis-respuesta acumulativa tanto para BCC como para SCC. Otro estudio evaluó la asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a la hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio fueron ligados con 63,067 controles de población. Se demostró una relación dosis- respuesta acumulada con un OR ajustado de 2.1 (IC 95%: 1.7-2.6) para uso permanente, aumentando a un OR de 3.9 (IC 95%: 3.0-4.9) para uso alto ( $\geq 25,000$  mg) y un OR de 7.7 (IC 95%: 5.7-10.5) para la dosis acumulada más alta ( $\geq 100,000$  mg).

### **XII.a. Hallazgos de pruebas de laboratorio**

En los estudios clínicos controlados, los cambios clínicamente importantes en los parámetros usuales de laboratorio rara vez se asociaron con la administración de HYZAAR®. Ocurrió hiperpotasemia (potasio sérico  $>5.5$  mEq/L) en 0.7% de los pacientes, pero en estos estudios no fue necesario suspender HYZAAR® debido a la hiperpotasemia. Hubo infrecuentes casos de aumento de la alanina-aminotransferasa, que generalmente se resolvieron al suspender el tratamiento.

### **XIII. SOBREDOSIS**

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con HYZAAR®. El tratamiento es sintomático y de sostén. Se debe suspender el tratamiento con HYZAAR® y observar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas incluyen inducción del vómito si la ingestión es reciente y corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión con los procedimientos establecidos.

#### Losartán

Los datos de sobredosis de losartán en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosis serían hipotensión y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si apareciera hipotensión sintomática se debe establecer tratamiento de sostén.

Ni losartán ni su metabolito activo se pueden extraer por hemodiálisis.

#### Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son los debidos a la pérdida de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la excesiva diuresis. Si el paciente ha recibido también digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No se ha determinado el grado en que la hemodiálisis extrae la hidroclorotiazida.

#### **XIV. PRESENTACIÓN**

HYZAAR® 50/12.5 mg. Registro Sanitario No. INVIMA 2021M-007109- R2. Disponible en caja por 30 tabletas recubiertas.

HYZAAR® FORTE 100/25 mg. Registro Sanitario No. INVIMA 2018M-0002125- R2. Disponible en caja por 30 tabletas recubiertas.

HYZAAR® 100/12.5 mg. Registro Sanitario No. INVIMA 2018M-0005570- R1. Disponible en caja por 30 tabletas recubiertas.

Este documento fue revisado por última vez en Marzo de 2020.