

Información Local para Prescribir

Hyzaar®
LOSARTÁN POTÁSICO / HIDROCLOROTIAZIDA
Tabletas Recubiertas / Comprimidos Recubiertos
50/12.5mg – 100/12.5mg – Forte 100/25mg

I. CLASE TERAPÉUTICA

HYZAAR (losartán potásico e hidroclorotiazida) es la primera combinación de un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT₁) y un diurético.

II. INDICACIONES

Hipertensión

HYZAAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes en los cuales sea apropiado el tratamiento combinado.

Reducción Del Riesgo De Morbilidad Y Mortalidad Cardiovascular En Pacientes Hipertensos Con Hipertrofia Ventricular Izquierda

HYZAAR es una combinación de losartán (COZAAR) e hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, losartán, a menudo en combinación con hidroclorotiazida, reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada de muertes cardiovasculares, accidente cerebrovascular e infarto del 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 inicial y de mantenimiento de HYZAAR es una tableta de HYZAAR 50-12.5 (50 mg de losartán/12.5 mg de hidroclorotiazida) una vez al día. Para pacientes que no responden adecuadamente a HYZAAR 50-12.5, la dosificación puede ser aumentada a una tableta de HYZAAR FORTE 100-25 (100 mg de losartán/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 en las tres semanas siguientes al inicio del tratamiento. HYZAAR 100-12.5 (100mg de losartán/12.5 mg de hidroclorotiazida) está disponible para aquellos pacientes valorados para 100 mg de COZAAR que requieren un control adicional de la presión arterial.

No se debe iniciar HYZAAR en pacientes con disminución del volumen intravascular (por ejemplo: los tratados con dosis altas de diuréticos).

No se recomienda HYZAAR en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min) o en pacientes con insuficiencia hepática.

No es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación 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 de 50 mg de losartán una vez al día. Si la presión arterial deseada no se alcanza con 50 mg de losartán, la terapia debe ser valorada usando una combinación de losartán y una dosis baja de hidroclorotiazida (12.5 mg) y, si es necesario, la dosis debe ser aumentada a 100 mg de losartán y 12.5 mg de hidroclorotiazida una vez al día. Si es necesario, se debe incrementar la dosis a 100 mg de losartán y 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día. HYZAAR 50/12.5, HYZAAR 100/12.5 y 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 hipersensibles a cualquier componente de este producto.
- pacientes con anuria.
- pacientes hipersensibles a otros medicamentos derivados de la sulfonamida.

HYZAAR no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

V. PRECAUCIONES

Losartán - Hidroclorotiazida

Toxicidad fetal
El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden asociarse con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta un embarazo, suspender HYZAAR tan pronto como sea posible. Ver EMBARAZO.

Hipersensibilidad: Angioedema (ver EFECTOS COLATERALES).

Insuficiencia Hepática y Renal

No se recomienda HYZAAR en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min) (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Losartán

Deterioro de la Función Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han reportado en individuos susceptibles cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

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

Aumentos en el Potasio Sérico

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hiperpotasemia (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Hidroclorotiazida

Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede ocurrir hipotensión sintomática. Se debe observar a los pacientes para detectar signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, por ejemplo: depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia que puede ocurrir si hay diarrea o vómito intercurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos apropiados.

Efectos Metabólicos y Endocrinológicos

La terapia con tiazidas puede modificar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosificación 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 encubierto. Se debe suspender la administración de tiazidas antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

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

La terapia con tiazidas puede provocar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Debido a que losartán disminuye el ácido úrico, losartán en combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado en estudios epidemiológicos un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales [BCC] y carcinoma de células escamosas [SCC]) con el aumento de la dosis acumulativa de hidroclorotiazida. Las acciones fotosensibilizantes 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 -de las lesiones cutáneas sospechosas a sus médicos 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 SECUNDARIOS).

Dificultad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de dificultad respiratoria aguda, incluyendo neumonitis y edema pulmonar, después de tomar hidroclorotiazida. Se debe suspender la administración de HYZAAR y administrar el tratamiento adecuado si el paciente presenta dificultad respiratoria aguda. (Véase 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 con el uso de tiazidas.

VI. EMBARAZO

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño y la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta un embarazo, suspender HYZAAR tan pronto como sea posible.

Aunque no hay experiencia con el uso de HYZAAR en mujeres embarazadas, los estudios con losartán potásico en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales, al parecer el mecanismo por el que son mediadas farmacológicamente por 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 trimestre del embarazo.

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultante puede asociarse con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, suspender HYZAAR tan pronto como sea posible.

Estos resultados adversos se asocian generalmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre no se han distinguido medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina a partir 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 existe una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido de serie para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, suspender HYZAAR, salvo que se considere que salva la vida para la madre. Los exámenes del feto pueden ser apropiados, sobre la base de la semana de embarazo. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes, sin embargo, que oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los bebés con antecedentes de exposición *in útero* a HYZAAR para la hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas sanas, y exponer 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 esta.

VII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

No se sabe si losartán es excretado en la leche humana. Las tiazidas aparecen en la leche materna. Debido al potencial de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o deja de tomar HYZAAR, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para ella.

VIII. USO PEDIÁTRICO

No ha sido establecida la seguridad y la eficacia en niños.

Recién nacidos con antecedentes de exposición *in útero* a HYZAAR:

Si se producen oliguria o hipotensión, se dirige la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Tipos de transfusiones o diálisis pueden ser necesarios como un medio para revertir la hipotensión y / o la sustitución de la función renal desordenada

IX. USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

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

X. RAZA

De acuerdo con el estudio LIFE (por sus siglas en inglés, Losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension), los beneficios de losartán en la morbilidad y mortalidad cardiovascular comparado con atenolol, no se aplican a los pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes de tratamiento redujeron eficazmente la presión arterial en los pacientes de raza negra. En la población del estudio LIFE (n=9193), el tratamiento con losartán dio lugar a una reducción del riesgo del 13,0% ($p=0,021$) comparado con atenolol en los pacientes que alcanzaron el objetivo primario

compuesto de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, losartán disminuyó el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, comparado con atenolol, en pacientes que no son de raza negra, pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (n=8660) según lo medido por el objetivo principal de incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto del miocardio (p=0,003). En este estudio; sin embargo, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tuvieron un riesgo menor de experimentar el objetivo primario compuesto comparado con pacientes de 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), hubo 29 objetivos primarios de los 263 pacientes con atenolol (11%, 25,9 por 1000 paciente-año) y 46 objetivos primarios de los 270 pacientes tratados con losartán (17%, 41,8 por 1000 paciente-año).

XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Losartán

En ensayos clínicos farmacocinéticos no se ha identificado ninguna interacción medicamentosa de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital (ver Hidroclorotiazida, *Alcohol, barbitúricos o narcóticos más adelante*), 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 puedan aumentar el potasio sérico (por ejemplo, productos que contienen trimetoprim) pueden inducir a incrementos del potasio en el suero.

Como con otros medicamentos que afectan la excreción de sodio, la excreción del litio puede reducirse. Por consiguiente, los niveles de litio en el suero deben ser cuidadosamente monitoreados si las sales de litio son coadministradas con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

En algunos pacientes que tienen la función renal comprometida (por ejemplo, los pacientes de edad avanzada o pacientes con depleción de volumen, incluidos aquellos en tratamiento con diuréticos) quienes están siendo tratados con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de los antagonistas de los receptores de angiotensina II o de inhibidores de la ECA puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con bloqueadores del receptor de angiotensina, los inhibidores de la ECA, o aliskiren se asocia con el incremento de riesgos de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Monitorear de cerca la

presión arterial, función renal y electrolitos en los pacientes con HYZAAR y otros agentes que afectan a la SRAA. No administrar conjuntamente aliskiren con HYZAAR en pacientes con diabetes, Evite el uso de aliskiren con HYZAAR en pacientes con insuficiencia renal (GFR<60 mL/min).

El jugo de toronja contiene componentes que inhiben las enzimas CYP 450 y pueden reducir la concentración del metabolito activo de losartán, lo que puede reducir el efecto terapéutico. Se debe evitar el consumo de jugo de toronja mientras se toma HYZAAR.

Hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se administran al mismo tiempo:

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

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina) - puede ser necesario ajustar la dosificación del medicamento antidiabético.

Otros medicamentos antihipertensivos - efecto aditivo.

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

Corticosteroides, ACTH, o glicirricina (que se encuentra en el regaliz) – intensifican la depleción de electrolitos, en particular hipopotasemia.

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

Relajantes músculo-esqueléticos no despolarizantes (por ejemplo: tubocurarina) - puede aumentar la capacidad de respuesta al relajante muscular.

Litio - los agentes diuréticos disminuyen la depuración renal del litio y añaden un riesgo elevado de toxicidad de este, por lo que no se recomienda su uso concomitante. Antes de administrar los preparados de litio, consulte los prospectos de dichos preparados.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2 - la coadministración de un agente antiinflamatorio no esterooidal incluyendo un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, puede disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, los pacientes de edad avanzada o pacientes con depleción de volumen, incluidos aquellos en tratamiento con diuréticos) que están siendo tratados con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la co-administración de antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la ECA puede producir un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos generalmente son reversibles. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con función renal comprometida.

Interacciones de pruebas de laboratorio/medicamentos.

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 ensayos clínicos con losartán potásico-hidroclorotiazida, no se ha observado ninguna experiencia adversa particular a esta combinación de medicamentos. Las experiencias adversas se han limitado a las que fueron reportadas previamente con losartán potásico y/o hidroclorotiazida. La incidencia general de experiencias adversas reportada con la combinación fue comparable al placebo. El porcentaje de suspensiones del tratamiento también fue comparable al placebo.

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

En los ensayos clínicos controlados de hipertensión esencial, el mareo fue la única experiencia adversa reportada como relacionada con el medicamento, la cual ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en 1% o más de los pacientes tratados con losartán potásico/hidroclorotiazida.

En un ensayo clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán, a menudo en combinación con hidroclorotiazida, fue generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más comunes relacionados al medicamento fueron mareo, astenia/fatiga y vértigo.

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en la experiencia posterior a la comercialización con HYZAAR y/o en ensayos clínicos o el uso después de la comercialización 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 de la Sangre y del Sistema Linfático: Trombocitopenia, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

Trastornos del Sistema Inmunológico: Reacciones anafilácticas, edema angioneurótico incluyendo hinchazón de la laringe y glotis que causa obstrucción al paso de aire y/o hinchazón facial, de labios, de faringe y/o de lengua han sido reportadas con poca frecuencia en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron previamente edema angioneurótico con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA.

Trastornos del Metabolismo y la Nutrición: Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico incluyendo hiponatremia e hipopotasemia.

Trastornos Psiquiátricos: Insomnio, inquietud.

Trastornos del Sistema Nervioso: Disgeusia, dolor de cabeza, migraña, parestesias.

Trastornos de los Ojos: Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos Cardíacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos Vasculares: Efectos ortostáticos relacionados con la dosis, angiítis (vasculitis) necrotizante (vasculitis cutánea).

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Tos, congestión nasal, faringitis, trastornos del seno, infección respiratoria superior, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar). Se han notificado casos de dificultad respiratoria aguda en muy raras ocasiones (ver PRECAUCIONES).

Trastornos Gastrointestinales: Dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, cólicos, diarrea, estreñimiento, náusea, vómito, pancreatitis, sialoadenitis.

Trastornos Hepato-biliares: Hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: Erupción cutánea, prurito, púrpura (incluyendo púrpura de Henoch-Schoenlein), necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, eritrodermia, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos del Tejido Conjuntivo y Musculoesquelético: Dolor de espalda, calambres musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Glucosuria, disfunción renal, nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mama: Disfunción eréctil/impotencia.

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

Investigaciones: Anomalías de la función hepática.

Descripción de los efectos secundarios 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 dependiente de la dosis acumulada entre el cáncer de piel hidroclorotiazida y no melanoma (BCC y SCC).

El estudio más grande incluyó una población compuesta por 71,533 casos de BCC y 8,629 casos de SCC emparejados 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 porción de probabilidades (OR) ajustado 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 se combinaron con 63,067 controles de población. Se demostró una relación de dosis-respuesta acumulativa con un OR ajustado de 2.1 (IC del 95%: 1.7-2.6) para uso permanente, aumentando a un OR de 3.9 (IC del 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 estándar 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 ensayos no fue necesario suspender el tratamiento con HYZAAR. Rara vez se produjo aumento de la alanina-aminotransferasa y generalmente se resolvió al suspender el tratamiento.

XIII. SOBREDOSIS

No está disponible información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con HYZAAR. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Se debe suspender el tratamiento con HYZAAR y observar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas incluyen inducir el vómito si la ingesta es reciente y corregir la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión por los procedimientos establecidos.

Losartán

Están disponibles datos limitados relativos a la sobredosis en seres humanos. Las manifestaciones más probables de la sobredosis serían hipotensión y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si ocurriera hipotensión sintomática, se debe establecer tratamiento de apoyo.

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

Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas observados con mayor frecuencia son los causados por la pérdida de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y a la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No se ha establecido el grado en que la hidroclorotiazida es removida mediante la hemodiálisis.

XIV. PRESENTACIÓN

HYZAAR 50/12.5 mg: Caja x 30 Comprimidos Recubiertos.

HYZAAR 100/12.5 mg: Caja x 30 Comprimidos Recubiertos.

HYZAAR FORTE 100/25 mg: Caja x 30 Tabletas Recubiertas

Revisado: marzo 2022