

I. Denominación distintiva

HYZAAR®

II. Denominación genérica

Losartán / Hidroclorotiazida

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Comprimido

Cada comprimido contiene:

Losartán potásico	50 mg	100 mg	100 mg
Hidroclorotiazida.....	12.5	25 mg	12.5 mg
Excipiente cbp	1 comprimido		

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

IV. Indicaciones Terapéuticas

Hipertensión

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

Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda

HYZAAR es una combinación de losartán (COZAAR) e hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, losartán, frecuentemente en combinación con hidroclorotiazida, reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, medido por la incidencia combinada de muerte por causas cardiovasculares, accidente vascular cerebral e infarto del miocardio en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Losartán

El losartán administrado por vía oral se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso en el que se forman un metabolito ácido carboxílico activo y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de losartán administrado en comprimidos recubiertos es de 33% aproximadamente. El losartán alcanza concentraciones máximas plasmáticas promedio en una hora, y su metabolito activo en tres a cuatro horas.

Cuando se administró losartán con una comida estandarizada no hubo ningún cambio clínicamente significativo en su curva de concentración plasmática.

Distribución

Losartán

El 99% o más del losartán y de su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El volumen de distribución del losartán es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que el losartán atraviesa poco o nada la barrera hematoencefálica.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la hematoencefálica, y es excretada en la leche materna.

Metabolismo

Losartán

Alrededor de 14% de una dosis intravenosa u oral de losartán es convertida en su metabolito activo. Tras la administración oral o intravenosa de losartán potásico marcado con ¹⁴C, la radiactividad del plasma es atribuida principalmente a losartán y a su metabolito activo. En 1% aproximadamente de los sujetos estudiados, la conversión de losartán en su metabolito activo fue mínima.

Además del metabolito activo se forman metabolitos inactivos, que incluyen dos metabolitos principales formados por hidroxilación de la cadena lateral butílica y un metabolito menor, un glucurónido N-2-tetrazólico.

Eliminación

Losartán

La depuración plasmática de losartán es de alrededor de 600 mL/min, y la de su metabolito activo, de unos 50 mL/min. Sus depuraciones renales son, respectivamente, de unos 74 mL/min y 26 mL/min. Aproximadamente 4% de una dosis oral de losartán es excretada sin cambio en la orina, y 6% en forma de su metabolito activo. Con las dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg, la farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal.

Tras su administración por vía oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo van disminuyendo de manera poli-exponencial, con una vida media terminal de alrededor de 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Tanto la eliminación biliar como urinaria contribuyen a la eliminación de losartán y sus metabolitos. En el hombre, después de una dosis oral de losartán marcado con ¹⁴C, alrededor de 35% de la radiactividad se recupera en la orina y 58% en las heces, y después de una dosis intravenosa, aproximadamente 43% de la radiactividad se recupera en la orina y 50% en las heces.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no es metabolizada, **pero** es eliminada rápidamente por el riñón. Cuando se han medido sus concentraciones plasmáticas durante 24 horas por lo menos, su vida media plasmática ha variado entre 5.6 y 14.8 horas. En 24 horas se elimina sin cambio por lo menos 61% de la dosis administrada por vía oral.

FARMACODINAMIA

Mecanismo de Acción

Losartán-Hidroclorotiazida

Se ha demostrado que los componentes de HYZAAR tienen efecto aditivo para reducir la presión sanguínea, reduciéndola a un grado mayor que cualquiera de los componentes por sí solos. Se cree que este efecto es un resultado de las acciones complementarias de ambos componentes. Más aún, como resultado de su efecto diurético, la hidroclorotiazida incrementa la actividad de la renina plasmática, incrementa la secreción de aldosterona, disminuye el potasio sérico e incrementa los niveles de angiotensina II. La administración de losartán bloquea todas las acciones fisiológicamente importantes de angiotensina II y a través de la inhibición de la aldosterona tendería a atenuar la pérdida de potasio asociada con el diurético.

Se ha demostrado que losartán tiene un efecto uricosúrico leve y transitorio. Se ha demostrado que la hidroclorotiazida ocasiona incrementos modestos en el ácido úrico; la combinación de losartán e hidroclorotiazida tiende a atenuar la hiperuricemia inducida por el diurético.

Losartán

La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la hormona activa primaria del sistema renina-angiotensina, y es un determinante principal de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT₁ encontrado en muchos tejidos (p. ej., músculo liso vascular, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y ejerce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y la liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de células de músculo liso. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, como el receptor subtipo AT₂, pero juega un papel no conocido en la homeostasis cardiovascular.

Losartán es un compuesto potente, sintético, activo por vía oral. Con base en bioensayos de unión y farmacológicos, la angiotensina II se une selectivamente al receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II, independientemente de la fuente o ruta de síntesis. En contraste con algunos antagonistas peptídicos de angiotensina II, losartán no tiene efectos agonistas.

Losartán se une selectivamente al receptor AT₁ y no se une a o bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular. Más aún, el losartán no inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) [cininasa II], la enzima que degrada a la bradicinina. Consecuentemente, los efectos no relacionados directamente al bloqueo del receptor AT₁, como la potenciación de los efectos mediados por bradicinina, o la generación de edema (losartán 1.7%, placebo 1.9%), no se asocian con losartán.

Hidroclorotiazida

Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas. Las tiazidas usualmente no afectan la presión sanguínea normal.

La hidroclorotiazida es un diurético y antihipertensivo. Afecta el mecanismo tubular renal distal de reabsorción de electrolitos. La hidroclorotiazida incrementa la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede ser acompañada de alguna pérdida de potasio y bicarbonato.

Después del uso oral, la diuresis inicia en 2 horas, alcanza su máximo en alrededor de 4 horas y dura alrededor de 6 a 12 horas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Losartán/hidroclorotiazida

El losartán y la hidroclorotiazida en combinación son aditivos en su eficacia antihipertensiva. HYZAAR mantiene su efecto antihipertensivo durante 24 horas. En los estudios clínicos de al menos un año de duración, el efecto antihipertensivo se mantuvo durante todo el tratamiento. No obstante, la significativa disminución de la presión arterial, HYZAAR no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la frecuencia cardíaca. En los estudios clínicos, después de 12 semanas de tratamiento con 50 mg de losartán y 12.5 mg de hidroclorotiazida al día la presión diastólica mínima con el paciente sentado había disminuido un promedio de hasta 13.2 mmHg.

En un estudio en el que se comparó la combinación de losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12.5 mg con la de captopril 50 mg/hidroclorotiazida 25 mg en pacientes hipertensos menores y mayores de 65 años, las disminuciones de la presión arterial fueron similares con los dos tratamientos y en ambos grupos de edad. En total, estadísticamente el número de reacciones adversas clínicas relacionadas con los medicamentos y de suspensiones del tratamiento por esa causa fue significativamente menor con losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12.5 mg que con captopril 50 mg/hidroclorotiazida 25 mg.

Un estudio en 131 pacientes con hipertensión grave mostró la utilidad de HYZAAR como tratamiento inicial y en un régimen con otros agentes antihipertensivos después de 12 semanas de tratamiento.

HYZAAR es eficaz para disminuir la presión arterial en hombres y mujeres, en pacientes de raza negra y de otras razas, y en pacientes más jóvenes (menores de 65 años) o más viejos (de 65 años o más), y es eficaz en todos los grados de hipertensión.

Hipertensión grave (**Presión Arterial Diastólica - PAD - en posición sedente ≥ 110 mmHg**)

La seguridad y eficacia de HYZAAR como tratamiento inicial para la hipertensión grave (PAD promedio inicial en posición sedente ≥ 110 mmHg confirmada en 2 ocasiones separadas) se demostró en un estudio multicéntrico de seis semanas, doble ciego, con distribución al azar, en 585 pacientes con hipertensión grave. El punto final primario fue comparar a las 4 semanas cuántos pacientes tratados con losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg lograban la presión arterial diastólica **objetivo** (PAD en posición sedente < 90 mmHg) y cuántos pacientes tratados con losartán 50 mg ajustado hasta 100 mg según fuera necesario para alcanzar la presión arterial diastólica objetivo. El punto final secundario fue comparar a las

6 semanas cuántos pacientes alcanzaron la presión arterial diastólica **objetivo** con losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg ajustado a losartán/hidroclorotiazida 100/25 mg según fuera necesario, comparado con los pacientes tratados con losartán 50 mg ajustado a 100 mg y después a 150 mg. En un análisis *post hoc*, se compararon los pacientes que alcanzaron la presión arterial sistólica objetivo (PAD en posición sedente <140 mmHg) en ambos grupos de tratamiento a las 4 y 6 semanas.

Tras cuatro semanas de tratamiento, más pacientes con tratamiento combinado de losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg alcanzaron la presión arterial diastólica **objetivo**, que los pacientes que recibieron monoterapia con losartán 50 o 100 mg (17.6% versus 9.4%, respectivamente; $p=0.007$). De forma similar, después de 6 semanas de tratamiento, más pacientes con el tratamiento combinado alcanzaron la presión arterial diastólica **objetivo** que los que recibieron monoterapia (29.8% versus 12.5%, respectivamente; $p<0.001$). Además, más pacientes con tratamiento combinado alcanzaron la presión arterial sistólica meta que los que recibieron monoterapia en cada medición hecha en el estudio (semana 4: 24.5% versus 11.9%, respectivamente, $p<0.001$; semana 6: 36.9% versus 14.1%, respectivamente, $p<0.001$). La seguridad y tolerabilidad de losartán/hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión grave fueron comparables a la monoterapia con losartán al momento de la primera dosis, a las 4 y a las 6 semanas de tratamiento.

Losartán

La eficacia antihipertensiva de losartán fue demostrada en once estudios controlados que incluyeron 1,679 pacientes tratados con losartán, 471 tratados con placebo y 488 tratados con diversos medicamentos de comparación. En los pacientes con hipertensión esencial leve a moderada, la administración de losartán una vez al día produjo disminuciones estadísticamente significativas de las presiones sistólica y diastólica. El efecto antihipertensivo se mantuvo en los estudios clínicos de hasta un año de duración. La comparación de las presiones arteriales en el momento de la concentración plasmática mínima del medicamento (24 horas después de la dosis) y durante su concentración máxima (5-6 horas después de la dosis) demostró una reducción relativamente suave de la presión en el transcurso de 24 horas. El efecto antihipertensivo fue paralelo al ritmo diario natural. La reducción de la presión al final del intervalo entre las dosis fue aproximadamente 70-80% de la observada 5-6 horas después de la dosis. El efecto antihipertensivo máximo se alcanzó tres a seis semanas después de iniciar el tratamiento. No obstante, la disminución significativa de la presión arterial, la administración de losartán no tuvo ningún efecto de importancia clínica sobre la frecuencia cardiaca. La suspensión de la administración de losartán en los pacientes hipertensos no causó un rebote brusco de la presión.

La administración de 50-100 mg de losartán una vez al día tuvo un efecto antihipertensivo significativamente mayor que el de 50-100 mg de captopril una vez al día. El efecto antihipertensivo de 50 mg de losartán una vez al día fue similar al de 20 mg de enalapril una vez al día. El de 50-100 mg de losartán una vez al día fue similar al de 50-100 mg de atenolol una vez al día, y en pacientes hipertensos de edad avanzada (≥ 65 años) fue equivalente al de 5-10 mg de felodipina de liberación prolongada después de 12 semanas de tratamiento.

Losartán tiene la misma eficacia en los pacientes hipertensos de uno y otro sexo, y en más jóvenes (<65 años) o más viejos (≥ 65 años). Aunque el losartán tuvo efecto antihipertensivo en todas las razas estudiadas, como sucede con otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina, el promedio de

respuesta a la monoterapia con losartán fue menor en los hipertensos de raza negra que en los de otras razas.

Cuando se asocia losartán con un diurético tiazídico, sus efectos antihipertensivos son aproximadamente aditivos.

Como losartán bloquea selectivamente los receptores de angiotensina II, es de esperarse que no provoque tos. En un estudio controlado de ocho semanas en pacientes hipertensos con antecedentes de tos durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA (**Enzima Convertidora de Angiotensina**), la incidencia de tos fue similar en los que recibieron losartán o un medicamento no inhibidor de la ECA (hidroclorotiazida), y significativamente menor que en los que volvieron a tomar un inhibidor de la ECA. Además, en un análisis global de 16 estudios clínicos doble ciego en 4,131 pacientes, la incidencia de tos reportada espontáneamente por estos fue similar con losartán (3.1%), con placebo (2.6%) o con hidroclorotiazida (4.1%), mientras que con inhibidores de la ECA la incidencia fue de 8.8%.

LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) fue un estudio con distribución al azar, triple ciego, controlado con principio activo y realizado en 9,193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años de edad (promedio 67 años), con hipertrofia ventricular izquierda confirmada por electrocardiograma. De los pacientes incluidos al inicio, 1,195 (13%) tenían diabetes; 1,326 (14%) hipertensión sistólica aislada; 1,468 (17%) cardiopatía coronaria y; 728 (8%) enfermedad vascular cerebral. El objetivo del estudio fue demostrar los efectos cardioprotectores de **losartán** comparado con atenolol, más allá de los beneficios de controlar solamente la presión arterial (cuyas mediciones se hacían durante la concentración mínima del medicamento [valle]). Para alcanzar este objetivo, el estudio se diseñó para que, con ambos grupos de tratamiento, se alcanzase una presión arterial similar. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir una vez al día losartán 50 mg o atenolol 50 mg. Si no se lograba la presión arterial objetivo (<140/90 mmHg), primero se añadía hidroclorotiazida (12.5 mg) y, si era necesario, entonces la dosis de losartán o de atenolol se incrementaba a 100 mg una vez al día. Si era necesario, para alcanzar el objetivo de la presión arterial, podían añadirse a cada régimen de tratamiento otros tratamientos antihipertensivos (p. ej., aumentar la dosis de hidroclorotiazida a 25 mg o añadir otro tratamiento diurético, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa o agentes de acción central, pero no inhibidores de la ECA, antagonistas de angiotensina II o bloqueadores beta). En aras de controlar la presión arterial, en ambos grupos de tratamiento del estudio LIFE se **co**administró hidroclorotiazida la mayor parte del tiempo (73.9% y 72.4% del total de los días con losartán y atenolol, respectivamente).

En ambos grupos de tratamiento la presión arterial se redujo significativamente a niveles similares y una proporción similar de pacientes alcanzó la presión arterial objetivo. La duración promedio de seguimiento fue de 4.8 años.

El punto final primario fue el compuesto por la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, medidas por una reducción en la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio. Los resultados mostraron que el tratamiento con losartán resultó en una reducción de 13% en el riesgo ($p=0.021$), comparado con atenolol, en los pacientes que alcanzaron el objetivo primario compuesto.

El tratamiento con losartán redujo el riesgo de apoplejía en 25% en relación con atenolol ($p=0.001$). Las tasas de muerte cardiovascular e infarto del miocardio no fueron significativamente diferentes entre los

grupos de tratamiento. El efecto de losartán en el punto final primario compuesto pareció estar por encima de los beneficios de controlar solamente la presión arterial.

Respecto al punto final primario compuesto, en los subgrupos de pacientes con diabetes a nivel basal (n=1,195) o hipertensión sistólica aislada (n=1,326), los resultados del tratamiento con losartán fueron consistentes con los beneficios que losartán ofreció a la población general del estudio: 24% de reducción de riesgo en los pacientes diabéticos (p=0.03) y 25% en los pacientes con hipertensión sistólica aislada (p=0.06). Consistente con los resultados de la población general, la reducción de accidente vascular cerebral fue un factor importante para los beneficios observados en los pacientes con diabetes o hipertensión sistólica aislada.

Para la reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, HYZAAR es una alternativa viable en aquellos pacientes que de otra manera serían tratados concomitantemente con losartán más hidroclorotiazida una vez al día.

Raza: En el estudio LIFE, los pacientes negros tratados con atenolol (n=263) tuvieron un riesgo menor de experimentar el objetivo primario compuesto, que los pacientes negros tratados con losartán (n=270). Con base en el estudio LIFE, los beneficios de losartán en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, comparado con atenolol, no aplican a los pacientes negros con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

En este estudio, losartán fue generalmente bien tolerado y el perfil de tolerabilidad de losartán fue superior al de atenolol, como se evidencia por la incidencia significativamente menor de abandonos del tratamiento debido a efectos adversos.

VI. Contraindicaciones

HYZAAR está contraindicado en:

- Pacientes hipersensibles a cualquier componente de este producto.
- Pacientes con anuria.
- Pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos.

HYZAAR no debe ser coadministrado con aliskiren en pacientes con diabetes (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

VII. Precauciones Generales

Losartán-Hidroclorotiazida

Toxicidad Fetal

El uso de fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de gestación reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede asociarse con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los efectos neonatales adversos potenciales se encuentran hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión,

insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecte la gestación, suspender HYZAAR tan pronto como sea posible. (véase VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

Hipersensibilidad

Angioedema (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Insuficiencia hepática o renal

No se recomienda administrar HYZAAR a pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal grave (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min) (véase XIII. DOSIS Y VIA DE 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, que incluyen insuficiencia renal; estos cambios 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. Se han reportado efectos similares con losartán, los cuales pueden ser reversibles después de discontinuar su administración.

Incrementos en el Potasio Sérico

El uso concomitante de otros medicamentos que puedan incrementar el potasio sérico puede producir hiperkalemia (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

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 de desequilibrio hídrico o electrolítico, como disminución del volumen circulante, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipokalemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito intercurrentes. En esos casos se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrólitos séricos a intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

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

El tratamiento con tiazidas se puede asociar con incrementos en las concentraciones de colesterol y de triglicéridos.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como el 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 incremento en el riesgo de cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular [CBC] y carcinoma de células escamosas [CCE]) con el uso de hidroclorotiazida en dosis crecientes acumulativas. El efecto de fotosensibilidad de la hidroclorotiazida podría actuar como el posible mecanismo para el cáncer de piel no-melanoma.

Los pacientes que toman hidroclorotiazida deben ser informados del riesgo de cáncer de piel no-melanoma y también deben ser aconsejados para tomar medidas preventivas que disminuyan la exposición a la radiación UVA solar y artificial. Los pacientes deben revisar regularmente su piel en busca de lesiones recientes y reportar las lesiones sospechosas en la piel inmediatamente a su médico para evaluación. También debe reconsiderarse el uso de hidroclorotiazida en pacientes que han experimentado previamente un cáncer de piel no-melanoma. (Véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

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.

Empleo en niños

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

Neonatos con antecedentes de exposición *in utero* a HYZAAR:

Si ocurre oliguria o hipotensión, dirigir la atención a respaldar la presión sanguínea y la perfusión renal. Pueden requerirse exanguino transfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal trastornada.

Empleo en pacientes de edad avanzada

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

Raza

Con base en el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), los beneficios de losartán sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, comparado con atenolol, no aplican a los pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes de tratamiento disminuyeron de manera efectiva la presión sanguínea en los pacientes Negros. En la población total del estudio LIFE ($n=9,193$), el tratamiento con losartán resultó en una disminución del riesgo de 13.0% ($p=0.021$), comparado con atenolol, para pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto de

incidencia combinada de muerte por causa cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio. En este estudio, losartán disminuyó el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, comparado con atenolol, en pacientes no de raza negra, pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (n=8,660), medido por el punto final primario de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio (p=0.003). En este estudio, sin embargo, los pacientes Negros tratados con atenolol tuvieron un menor riesgo de experimentar el punto final primario compuesto, comparados con los pacientes Negros tratados con losartán (p=0.003). En el subgrupo de pacientes Negros (n=533; 6% de los pacientes del estudio LIFE), hubo 29 puntos finales primarios entre 263 pacientes con atenolol (11%, 25.9 por 1,000 pacientes-años) y 46 puntos finales primarios entre 270 pacientes (17%, 41.8 por 1,000 pacientes-años) con losartán.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

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

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

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de gestación reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante se puede asociar con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los efectos neonatales adversos potenciales se encuentran hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecte el embarazo, suspender HYZAAR tan pronto como sea posible.

Por lo general, estos desenlaces adversos se asocian con el uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre de gestación. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan las anomalías fetales después de la exposición a antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. Es importante el manejo apropiado de la hipertensión materna durante la gestación para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso poco común en que no existe alternativa apropiada para la terapia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente particular, notificar a la madre del riesgo potencial para el feto. Llevar a cabo ultrasonido seriales para valorar el medio ambiente intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, suspender HYZAAR, a menos que se considere que salva la vida de la madre. Puede ser apropiado hacer pruebas fetales, basadas en la semana de gestación. Sin embargo, pacientes y médicos deben ser conscientes de que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto tiene

lesiones irreversibles. Observar con cuidado a neonatos con antecedentes de exposición *in utero* a HYZAAR buscando hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

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 toxemia gravídica y no hay pruebas satisfactorias de que sean útiles en el tratamiento de ésta.

Lactancia

No se sabe si el losartán es excretado en la leche humana, pero en la leche de las ratas se encontraron concentraciones significativas de losartán y de su metabolito activo. Las tiazidas aparecen en la leche humana. Debido a la posibilidad de efectos adversos en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o se deja de administrar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

En 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 uno u otro componente por separado. La incidencia total de reacciones adversas reportada con la combinación fue similar a la observada con un placebo. El porcentaje de casos en que se suspendió el tratamiento también fue semejante al del placebo.

En general, el tratamiento con losartán potásico e hidroclorotiazida fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido leves y pasajeras y no han hecho necesario suspender el tratamiento.

En estudios clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa considerada relacionada con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que con el 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, frecuentemente combinado con hidroclorotiazida, fue generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más comunes relacionados con el medicamento fueron mareo, astenia/fatiga y vértigo.

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales con HYZAAR después de la comercialización, en estudios clínicos, o en la experiencia después de la comercialización de cada uno de sus componentes:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas).

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

Trastornos del sistema inmune: Se han reportado casos raros de reacciones anafilácticas, edema angioneurótico incluyendo tumefacción de la laringe y glotis provocando obstrucción de la vía aérea y/o tumefacción de la cara, los labios, faringe y/o lengua, en pacientes tratados con losartán, algunos de los cuales ya habían experimentado angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA.

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico, incluyendo hiponatremia e hipocalcemia.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, intranquilidad.

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

Trastornos oculares: Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, taquicardia.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Tos, congestión nasal, faringitis, trastornos de senos paranasales, infecciones del tracto respiratorio superior, distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

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

Trastornos hepáticos y biliares: Hepatitis, ictericia (ictericia colestásica intrahepática).

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Erupción cutánea, prurito, púrpura (incluyendo púrpura de Henoch-Schöenlein), necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, eritroderma, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

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

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

Trastornos de mamas y del sistema reproductivo: Disfunción eréctil/impotencia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Dolor de pecho, edema/inflamación, malestar, fiebre, debilidad.

Exploraciones Complementarias: Anormalidades de la función hepática.

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas)

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dosis-dependiente acumulativa entre la hidroclorotiazida y el cáncer de piel no-melanoma (CBC y CCE).

El estudio más grande incluyó una población que consistía en 71,553 casos de CBC y 8,629 casos de CCE pareados con una población control de 1,430,883 y 172,462, respectivamente. El uso elevado y acumulativo de hidroclorotiazida ($\geq 50,000$ mg) estuvo asociado con una *odds ratio* ajustada (OR) de 1.29 (95% IC: 1.23-1.35) para CBC y 3.98 (95% IC: 3.68-4.31) para CCE. Se observó una relación de dosis-respuesta acumulativa para CBC y CCE. Otro estudio evaluó la asociación entre cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio pareados con 63,067 controles. Se demostró una relación de dosis-respuesta acumulativa a través de una OR ajustada de 2.1 (95% IC: 1.7-2.6) desde

nunca usado (*ever-use*), incrementando a una OR de 3.9 (95% IC: 3.0-4.9) para alto-uso (*high-use*) ($\geq 25,000$ mg) y a una OR de 7.7 (95% CI: 5.7-10.5) para la dosis acumulativa más alta ($\geq 100,000$ mg).

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Losartán

En estudios de farmacocinética clínica no se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital (véase a continuación Hidroclorotiazida, *Alcohol*, *barbitúricos* o *narcóticos*), ketoconazol y eritromicina. Se ha reportado que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las implicaciones clínicas de esta interacción.

Como ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, substitutos de sal que contienen potasio, u otros medicamentos que puedan incrementar el potasio sérico (p. ej., medicamentos que contengan trimetoprima), puede producir incrementos del potasio sérico.

Como ocurre con otros medicamentos que afectan la excreción de sodio, la excreción de litio puede disminuir. Por lo tanto, los niveles séricos de litio deben vigilarse cuidadosamente si se **co**administran sales de litio con antagonistas de receptores de angiotensina II.

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

En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen el volumen disminuido, incluyendo aquellos que reciben diuréticos) que están siendo tratados con AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2, la **co**administración de antagonistas de angiotensina II o de inhibidores de la ECA puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por ello, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con función renal comprometida.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés) con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren, se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, síncope, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), comparado con la monoterapia. Monitorear de cerca la presión arterial, función renal y electrolitos en los pacientes con HYZAAR y otros agentes que afecten al RAAS. No **co**administre aliskiren con HYZAAR en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskiren con HYZAAR en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular < 60 mL/min).

Hidroclorotiazida

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se emplean al mismo tiempo que éstos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina): Puede ser necesario ajustar la dosificación del antidiabético.

Otros antihipertensivos: Efecto aditivo.

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

Corticosteroides, ACTH, o glicirricina (presente en el regaliz): Aumento de la pérdida de electrolitos, en particular hipokalemia.

Aminas presoras (p. ej., adrenalina): Puede disminuir la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes (p. ej., tubocurarina): Puede aumentar la sensibilidad al relajante muscular.

Litio: Los diuréticos disminuyen la depuración renal del litio y aumentan mucho el riesgo de toxicidad de éste, por lo que no se recomienda su uso concomitante. Antes de administrar un preparado de litio, consúltense las instrucciones para su empleo.

Anti-inflamatorios no esteroideos incluyendo inhibidores de COX-2: La coadministración de un anti-inflamatorio no esteroide, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2, puede disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen disminución del volumen, incluyendo aquellos que reciben diuréticos) que están siendo tratados con anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, la coadministración de un antagonista de los receptores de angiotensina II o de inhibidores de la ECA puede resultar en un deterioro mayor de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Por ello, la coadministración debe administrarse con precaución en pacientes con función renal comprometida.

Alteraciones en pruebas de laboratorio: Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir en las pruebas de función paratiroidea (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

En los estudios clínicos controlados, rara vez se asociaron con la administración de HYZAAR cambios clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio usuales. Ocurrió hiperkalemia (potasio sérico >5.5 mEq/L) en 0.7% de los pacientes, pero no hizo necesario suspender el tratamiento con HYZAAR. Hubo casos raros de aumento de la alanina-aminotransferasa, que generalmente cesaron al suspender el tratamiento.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Carcinogenicidad

Losartán

El losartán potásico no fue carcinogénico cuando se administró a ratas durante 105 semanas y a ratones durante 92 semanas a las dosificaciones máximas toleradas. Estas dosificaciones produjeron exposiciones sistémicas a losartán y a su metabolito farmacológicamente activo que fueron, respectivamente, 270 y 150 veces mayores en las ratas y 45 y 27 veces mayores en los ratones, que en los seres humanos tratados con 50 mg diarios de losartán.

Hidroclorotiazida

Estudios de dos años en ratones y ratas no revelaron ningún indicio de potencial carcinógeno de la hidroclorotiazida en los ratones hembra (a dosis de hasta 600 mg/kg/día aproximadamente) ni en las ratas macho o hembra (a dosis de hasta 100 mg/kg/día aproximadamente). Sin embargo, esos estudios revelaron signos dudosos de carcinogenicidad hepática en los ratones machos.

Mutagenicidad

Losartán/hidroclorotiazida

La combinación losartán potásico/hidroclorotiazida fue negativa en los ensayos de mutagénesis microbiana de Ames y de mutagénesis en células pulmonares de hámster chino V-79. Además, no hubo ningún signo de genotoxicidad directa en los ensayos *in vitro* de elución alcalina en hepatocitos de rata y de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino a las concentraciones no citotóxicas.

Losartán

El losartán potásico fue negativo en los ensayos de mutagénesis microbiana y de mutagénesis en células de mamífero V-79. Además, no hubo ningún indicio de genotoxicidad directa en los ensayos *in vitro* de elución alcalina y de aberración cromosómica, a concentraciones aproximadamente 1,700 veces mayores que la concentración plasmática máxima producida en el hombre con las dosificaciones terapéuticas recomendadas. Tampoco indujo aberraciones cromosómicas en células de médula ósea de ratones macho o hembra a dosis tóxicas por vía oral de hasta 1,500 mg/kg (4,500 mg/m²) (750 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos). El metabolito activo tampoco mostró ningún indicio de genotoxicidad en los ensayos de mutagénesis microbiana, de elución alcalina *in vitro* y de aberración cromosómica *in vitro*.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no fue genotóxica *in vitro* en la prueba de mutagenicidad de Ames con las cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538 y en la prueba de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, ni *in vivo* en pruebas con cromosomas de células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de hámster chino y el gen de *Drosophila* de carácter letal recesivo ligado al sexo. Se obtuvieron resultados positivos sólo en el ensayo *in vitro* de intercambio de cromátides hermanas (clastogenicidad) en células de ovario de hámster chino y en el ensayo con células de linfoma de ratón (mutagenicidad), usando concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1,300 µg/mL, y en el ensayo de no disyuntiva en *Aspergillus nidulans* a una concentración no especificada.

Reproducción

Losartán/hidroclorotiazida

La administración de losartán potásico e hidroclorotiazida no tuvo ningún efecto sobre la conducta reproductiva o la fertilidad de ratas macho a dosificaciones de hasta 135 mg/kg/día de losartán en combinación con 33.75 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Estas dosificaciones produjeron concentraciones plasmáticas (áreas bajo la curva, AUC) de losartán, de su metabolito activo y de hidroclorotiazida que fueron, respectivamente, unas 260, 120 y 50 veces mayores que las obtenidas en el hombre con 50 mg de losartán potásico y 12.5 mg de hidroclorotiazida. Sin embargo, en las ratas hembra, la administración de 10 mg/kg/día de losartán potásico y 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida indujo una disminución pequeña, pero estadísticamente significativa, de los índices de fecundidad y fertilidad. En comparación con las concentraciones plasmáticas en el hombre (véase más arriba), esas dosificaciones aumentaron las concentraciones plasmáticas (AUC) de losartán, de su metabolito activo y de hidroclorotiazida a unas 15, 4 y 5 veces más, respectivamente.

Losartán

Losartán potásico no afectó la fertilidad ni la conducta reproductiva de ratas macho y hembra que recibieron dosificaciones orales de hasta unos 150 y 300 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosificaciones producen exposiciones sistémicas a losartán y a su metabolito farmacológicamente activo, de aproximadamente 150/125 veces mayores en las ratas macho y 300/170 veces mayores en las ratas hembra que las obtenidas en el hombre con la dosis diaria recomendada.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad de ratones y ratas de uno y otro sexo en estudios en los que se les administraron con la dieta dosis de hasta 100 y 4 mg/kg, respectivamente, antes de la concepción y durante la gestación.

Desarrollo

Losartán/hidroclorotiazida

No hubo ningún indicio de teratogenicidad en las ratas y conejas tratadas con losartán potásico/hidroclorotiazida. En las ratas se observó toxicidad fetal, manifestada por un ligero aumento de costillas supernumerarias en la generación F₁, cuando las hembras recibieron la combinación antes de la gestación y durante la misma. Como en los estudios con losartán solo, también hubo efectos adversos fetales y neonatales, incluyendo menor peso corporal y toxicidad renal, cuando se administró a las ratas

gestantes la combinación losartán potásico/hidroclorotiazida durante la gestación avanzada y/o la lactancia.

Losartán

Se ha comprobado que el losartán potásico tiene efectos adversos en los fetos y las crías de las ratas, que incluyen menor peso corporal, mortalidad y/o toxicidad renal. Además, se encontraron concentraciones significativas de losartán y de su metabolito activo en la leche de las ratas. Basándose en la información de farmacocinética, esos resultados se atribuyen a la exposición al medicamento durante la gestación avanzada y la lactancia.

Hidroclorotiazida

Los estudios de reproducción efectuados en conejas, ratonas y ratas con dosificaciones de hasta 100 mg/kg/día (50 veces la dosis máxima empleada en seres humanos) no revelaron ninguna anomalía externa en los fetos causada por la hidroclorotiazida. En un estudio en ratas que tuvieron dos camadas sucesivas, la administración de 4 a 5.6 mg/kg/día de hidroclorotiazida (aproximadamente dos a tres veces la dosificación máxima recomendada en seres humanos) no alteró la fertilidad ni provocó anomalías en las crías.

XIII. Dosis y Vía de Administración

HYZAAR se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

HYZAAR se puede administrar con o sin alimentos.

Hipertensión

La dosificación usual inicial y de mantenimiento es de un comprimido de HYZAAR 50-12.5 (losartán 50 mg e hidroclorotiazida 12.5 mg) una vez al día. Para los pacientes que no responden adecuadamente a HYZAAR 50-12.5, la dosis se puede incrementar a un comprimido de HYZAAR 100-25 (losartán 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg) una vez al día o dos comprimidos de HYZAAR 50-12.5 una vez al día. La dosificación máxima recomendada es un comprimido de HYZAAR 100-25 una vez al día o dos comprimidos de HYZAAR 50-12.5 una vez al día. En general, el efecto antihipertensivo se logra en las tres semanas siguientes a la iniciación del tratamiento. HYZAAR 100/12.5 (losartán 100 mg e hidroclorotiazida 12.5 mg) está disponible para aquellos pacientes cuya dosis de COZAAR se ajustó a 100 mg y requieren un control adicional de la presión arterial.

Hipertensión grave (PAD en posición sedente ≥ 110 mmHg)

La dosis de inicio de HYZAAR para el tratamiento inicial de la hipertensión grave es un comprimido de HYZAAR 50-12.5 una vez al día. Para los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con HYZAAR 50-12.5 después de 2 a 4 semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse a un comprimido de HYZAAR 100-25 una vez al día. La dosis máxima es un comprimido de HYZAAR 100-25 una vez al día.

No se debe empezar a administrar HYZAAR a pacientes con disminución del volumen intravascular (p. ej., los tratados con dosis altas de diuréticos).

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

No es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación de HYZAAR 50-12.5 en los pacientes de edad avanzada. HYZAAR 100-25 no debe ser empleado como terapia inicial en pacientes de edad avanzada.

Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda

La dosis inicial usual es de 50 mg de losartán una vez al día. Si el objetivo de la presión arterial no se alcanza con losartán 50 mg, el tratamiento debe ajustarse utilizando una combinación de losartán y dosis baja de hidroclorotiazida (12.5 mg) y, si fuera necesario, la dosis debe aumentarse a losartán 100 mg e hidroclorotiazida 12.5 mg, una vez al día. Si aún fuera necesario, la dosis debe incrementarse a losartán 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg una vez al día. HYZAAR 50/12.5 mg y HYZAAR 100/25 mg son formulaciones viables en pacientes que pueden ser tratados concomitantemente con losartán e hidroclorotiazida.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación 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 inducir el vómito si la ingestión es reciente, y corregir la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión, por los procedimientos establecidos.

Losartán

La información relativa a la sobredosificación de losartán en seres humanos es limitada. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación serían hipotensión y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si ocurrieran síntomas de hipotensión, 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 sobredosificación son los debidos a la pérdida de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y a la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si el paciente también ha recibido digitálicos, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardiacas.

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

XV. Presentación

Caja de cartón con 15 ó 30 comprimidos de 50 mg /12.5 mg, 100mg/12.5 mg ó 100mg/25 mg en envase de burbuja.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

Consérvese la caja bien cerrada.

Protéjase de la luz.

Información para Prescribir Amplia

HYZAAR®

(Losartán / Hidroclorotiazida)

Versión: S-WPC-MK0954A-T-022019

Tracer Number: MK0954A-MEX-2019-019623

XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

No se use durante el embarazo ni en la lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

Literatura exclusiva para médicos.

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Xochimilco, Ciudad de México, México

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 360M95 SSA IV

Número de Tracer: MK0954A-MEX-2019-019623

CCDS: S-WPC-MK0954A-T-022019

19330041500021_04NOV2019