

**ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL**

Si se detecta un embarazo, interrumpir el tratamiento con HYZAAR lo más pronto posible. Los medicamentos que actúan directamente en el sistema renina angiotensina pueden causar daños y muerte al feto en desarrollo [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Toxicidad fetal* (3.4)].

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA**

**HYZAAR®**  
(LOSARTÁN POTÁSICO + HIDROCLOROTIAZIDA)  
Comprimido recubierto

**2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS**

Cada comprimido recubierto de HYZAAR® 50 mg + 12.5 mg contiene:

**Ingredientes activos:**

Losartán potásico 50 mg  
Hidroclorotiazida 12.5 mg

**Ingredientes inactivos:**

Excipientes c.s.p. 1 comprimido recubierto

Cada comprimido recubierto de HYZAAR® FORTE 100 mg + 25 mg contiene:

**Ingredientes activos:**

Losartán potásico 100 mg  
Hidroclorotiazida 25 mg

**Ingredientes inactivos:**

Excipientes c.s.p. 1 comprimido recubierto

**3. INFORMACIÓN CLÍNICA****3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS****Hipertensión**

HYZAAR® está indicado para el tratamiento de la hipertensión, para bajar la presión arterial. Bajar la presión arterial disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) fatales y no fatales, básicamente accidentes cerebrovasculares e infarto de miocardio. Estos beneficios se han observado en estudios controlados realizados a medicamentos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas entre las que se encuentran losartán e hidroclorotiazida.

Controlar la presión arterial debe formar parte de un manejo de riesgo cardiovascular integral, incluyendo, como es apropiado, el control de lípidos, control de la diabetes, terapia antitrombótica, dejar de fumar, ejercicio e ingesta limitada de sodio. Para muchos pacientes será necesario tomar más de un fármaco a fin de lograr los objetivos de presión arterial. Para obtener asesoría específica sobre los objetivos y manejo, revisar los lineamientos publicados, tales como: los lineamientos de la Junta del Comité Nacional Programa Nacional de Educación para la Presión Arterial Alta sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Alta (National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) (JNC, por sus siglas en inglés).

Varios medicamentos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción han mostrado en ensayos controlados aleatorizados que pueden reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular; por lo tanto, se puede concluir que la reducción de la presión arterial, y no otras propiedades farmacológicas de los medicamentos, es ampliamente responsable de lograr esos beneficios. El beneficio con resultados a nivel cardiovascular más grande y consistente ha sido la reducción del riesgo de accidentes cardiovasculares, sin embargo, también se ha observado regularmente la reducción de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular.

La presión alta sistólica o diastólica causa el aumento del riesgo cardiovascular, y el incremento del riesgo absoluto por mmHg es mayor cuando la presión arterial es alta, de modo que incluso las reducciones más leves de la hipertensión severa pueden brindar beneficios importantes. La reducción del riesgo relativo de la reducción de la presión arterial es similar en todas las poblaciones con variaciones en el riesgo absoluto, así el beneficio absoluto es superior en pacientes que se encuentran en riesgo independiente de su hipertensión (por ejemplo, pacientes con diabetes o hiperlipidemia) y se esperaría que esos pacientes obtengan beneficios con un tratamiento más intenso para lograr una presión arterial objetivo más baja.

Algunos medicamentos antihipertensivos tienen efectos más bajos en la presión arterial (como monoterapia) en pacientes de raza negra, y muchos medicamentos antihipertensivos tienen indicaciones y efectos

adicionales aprobados (por ejemplo, en angina, insuficiencia cardíaca o nefropatía diabética). Estas consideraciones pueden guiar la selección de la terapia.

Esta combinación de dosis fija no está indicada para terapia de hipertensión inicial, salvo cuando la hipertensión sea lo suficientemente severa de modo que la necesidad de lograr el control de la presión arterial inmediata realmente supere el riesgo de iniciar la terapia de combinación en estos pacientes [ver INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS (4.3) y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, *Hipertensión* (3.2)].

HYZAAR se puede administrar con otros agentes antihipertensivos [ver CONTRAINDICACIONES (3.3), ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (3.4), INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5) y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1)]

#### **Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda**

HYZAAR está indicado para reducir el riesgo de accidentes cardiovasculares en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, pero existe evidencia que este beneficio no se aplica en pacientes de raza negra. [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Raza* (3.4), PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2) y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN (3.2)].

### **3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Hipertensión**

La dosis inicial usual de HYZAAR es 50/12.5 (losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12.5 mg) una vez al día. La dosis se puede incrementar después de 3 semanas de terapia hasta un máximo de 100/25 (losartán 100 mg/hidroclorotiazida 25 mg) una vez al día según sea necesario para controlar la presión arterial [ver INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, *Losartán potásico-Hidroclorotiazida* (4.3)].

Iniciar a un paciente cuya presión arterial no está siendo controlada de manera adecuada con monoterapia de losartán 50 mg, con HYZAAR 50/12.5 una vez al día. Si la presión arterial continúa sin poder ser controlada después de aproximadamente 3 semanas de terapia, la dosis se puede incrementar a dos comprimidos de HYZAAR 50/12.5 una vez al día o un comprimido de HYZAAR 100/25 una vez al día.

Iniciar a un paciente cuya presión arterial no está siendo controlada de manera adecuada con monoterapia de losartán 100 mg, con dos comprimidos de HYZAAR 50/12.5 una vez al día o un comprimido de HYZAAR 100/25 una vez al día.

Iniciar a un paciente cuya presión arterial no está siendo controlada de manera adecuada con hidroclorotiazida 25 mg una vez al día, o está controlada, pero experimenta hipocalemia con este régimen, con HYZAAR 50/12.5 una vez al día, reduciendo la dosis de hidroclorotiazida sin reducir la respuesta hipertensiva en conjunto esperada. Evaluar la respuesta clínica a HYZAAR 50/12.5 y, si la presión arterial continúa sin poder ser controlada después de aproximadamente 3 semanas de terapia, incrementar la dosis a dos comprimidos de HYZAAR 50/12.5 una vez al día o un comprimido de HYZAAR 100/25 una vez al día.

#### **Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda**

En pacientes cuya presión no está siendo controlada de manera adecuada con losartán potásico 50 mg, iniciar tratamiento con HYZAAR 50/12.5. Si es necesario reducir adicionalmente la presión arterial, aumentar la dosis para HYZAAR 100/25. Para mayor reducción de la presión arterial agregar otros antihipertensivos [ver CONTRAINDICACIONES (3.3), ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (3.4), INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5), PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1) e INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS (4.3)].

### **3.3 CONTRAINDICACIONES**

HYZAAR está contraindicado:

- en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.
- en pacientes con anuria
- para coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TGF < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) [ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5) y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1)]

### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Toxicidad fetal**

HYZAAR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Usar medicamentos que actúan en el sistema renina angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo reduce la función renal en el feto e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Los oligohidramnios resultantes se pueden asociar con la hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los efectos potenciales adversos neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta embarazo, interrumpir el uso de HYZAAR lo más pronto posible.

Las tiazidas traspasan la barrera de la placenta y aparecen en la sangre umbilical. Las reacciones adversas incluyen la ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia [ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA, *Embarazo* (3.6)].

**Hipotensión en Pacientes con Disminución de Volumen o Sal**

En pacientes con un sistema renina angiotensina activado, tales como pacientes con disminución de volumen o sal (por ejemplo, aquellos que están siendo tratados con dosis altas de diuréticos), se puede presentar hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con HYZAAR. Corregir la disminución del volumen o sal antes de administrar HYZAAR. No usar HYZAAR como terapia inicial en pacientes con disminución de volumen intravascular.

**Función Renal Deteriorada**

Los cambios en la función renal incluyendo la insuficiencia renal aguda pueden ser originados por medicamentos que inhiben el sistema renina angiotensina y por diuréticos. Los pacientes cuya función renal puede depender en parte de la actividad del sistema renina angiotensina (por ejemplo, los pacientes con estenosis arterial renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva severa o disminución de volumen) pueden estar en especial riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda con HYZAAR. Monitorear la función renal periódicamente en estos pacientes. Considerar suspender o interrumpir la terapia en pacientes que desarrollan una disminución clínicamente significativa de la función renal con HYZAAR [ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, *Agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyendo inhibidores selectivos Ciclooxygenasa 2 (3.5)* y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Insuficiencia renal (3.4)*].

**Hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida se pueden presentar en pacientes con o sin una historia de alergia o asma bronquial, pero con mayor probabilidad en pacientes con una historia de ese tipo. [ver REACCIONES ADVERSAS (*Experiencia posterior a la comercialización*)].

**Efectos Metabólicos y Electrolíticos**

En los ensayos clínicos doble ciego de varias dosis de losartán potásico e hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que desarrollaron hipocalcemia (potasio sérico <3.5 mEq/L) fue 6.7% frente 3.5% para placebo; la incidencia de hipercalemia (potasio sérico >5.7 mEq/L) fue 0.4% frente 0% para placebo.

HYZAAR contiene hidroclorotiazida que puede causar hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia. La hipomagnesemia puede terminar en hipocalcemia que puede ser difícil de tratar a pesar de la reposición del potasio. HYZAAR también contiene losartán que puede causar hipercalemia. Monitorear periódicamente los electrolitos en suero [ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, *Agentes que incrementan el potasio sérico (3.5)*].

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia [ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, *Agentes que incrementan el potasio sérico (3.5)*].

La Hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa y elevar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Se puede producir hiperuricemia o puede desencadenarse gota en pacientes que están recibiendo terapia de tiazida. Debido a que losartán disminuye el ácido úrico, losartán en combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por diuréticos.

La hidroclorotiazida disminuye la excreta de calcio a través de la orina y puede causar elevaciones del calcio sérico. Monitorear los niveles de calcio.

**Miopía Aguda y Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado**

La Hidroclorotiazida es una sulfonamida que puede causar una reacción idiosincrática originando una miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, generalmente ocurre dentro de horas o semanas de iniciar el uso del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede ocasionar la pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan pronto como sea posible. Es posible que sea necesario considerar realizar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular continúa sin poder ser controlada. Los factores de riesgo para desarrollar el glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir una historia de sulfonamida o alergia a la penicilina.

**Lupus Eritematoso Sistémico**

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos causan la exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés)**

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del RAAS mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores angiotensina II, o aliskireno [ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5) y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1)]. Si se considera imprescindible la terapia del bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad**

#### *Losartán Potásico-Hidroclorotiazida*

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la combinación losartán potásico-hidroclorotiazida.

Cuando se realizó la prueba a losartán potásico-hidroclorotiazida a una relación en peso de 4:1 se obtuvo un resultado negativo en el ensayo de mutagénesis microbiana de Ames y en el ensayo de mutagénesis en células pulmonares en hámster chino V-79. Además, no hubo evidencia de genotoxicidad directa en el ensayo de elución alcalina *in vitro* en hepatocitos de ratas y ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en las células ováricas de hámster chino en concentraciones no citotóxicas.

Losartán potásico coadministrado con hidroclorotiazida, no tuvo efecto en la fertilidad o comportamiento de apareamiento en ratas macho en dosis de hasta 135 mg/kg/día de losartán y 33.75 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Se ha mostrado que estas dosis brindan exposiciones sistémicas respectivas Áreas por Debajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) para losartán, su metabolito activo e hidroclorotiazida que son de aproximadamente 60, 60 y 30 veces superiores que aquellos alcanzados en humanos con 100 mg de losartán potásico en combinación con 25 mg de hidroclorotiazida. Sin embargo, en ratas hembra la coadministración de dosis tan bajas de 10 mg/kg/día de losartán y 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida estuvo asociada con descensos estadísticamente ligeros pero significativos en los índices de la fecundidad y fertilidad. Los valores AUC para losartán, su metabolito activo e hidroclorotiazida, extrapolados a partir de los datos de losartán administrado en ratas a una dosis de 50 mg/kg/día en combinación con 12.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida fueron de aproximadamente 6, 2 y 2 veces superiores que aquellos alcanzados en humanos con 100 mg de losartán en combinación con 25 mg de hidroclorotiazida.

#### *Losartán Potásico*

Losartán potásico no fue carcinogénico cuando se administró a una dosis máxima tolerada por las ratas y los ratones por 105 y 92 semanas, respectivamente. Las ratas hembra a las que se les administró las dosis más altas (270 mg/kg/día) tuvieron una incidencia ligeramente más alta de adenoma acinar pancreático. La dosis máxima tolerada (270 mg/kg/día en ratas, 200 mg/kg/día en ratones) proporcionaron exposiciones sistémicas para losartán y su metabolito farmacológicamente activo que fueron de aproximadamente 160 y 90 veces (ratas) y de 30 y 15 veces (ratones) la exposición de un humano de 50 kg a quienes se les administró 100 mg por día.

Losartán potásico tuvo un resultado negativo en ensayos de mutagénesis microbiana y mutagénesis celular en mamíferos V-79, y en ensayos de elución alcalina *in vitro* y aberración cromosómica *in vitro* e *in vivo*. Además, el metabolito activo no mostró evidencia de genotoxicidad en la mutagénesis microbiana, en elución alcalina *in vitro* y en ensayos de aberración cromosómica *in vitro*.

La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en los estudios con ratas macho que recibían dosis orales de losartán potásico de hasta aproximadamente 150 mg/kg/día. La administración de dosis a niveles tóxicos (300/200 mg/kg/día) en hembras estuvo asociado con una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) en el número de cuerpos lúteos/hembra, implantes/hembra y fetos vivos/hembra en cesárea. A 100 mg/kg/día solo se observó una disminución en el número de cuerpos lúteos/hembra. La relación de estos resultados para el tratamiento con fármaco es incierta debido a que no hay efecto en estos niveles de dosis en implantes/hembras preñadas, porcentaje de pérdida posterior a la implantación o animales vivos / camada en el parto. En las ratas no preñadas con dosis de 135 mg/kg/día por 7 días, la exposición sistémica (los AUCs) para losartán y su metabolito activo fue de aproximadamente 66 y 26 veces la exposición alcanzada en varones a una dosis diaria recomendada para humanos (100 mg).

#### *Hidroclorotiazida*

Los estudios sobre alimentación en ratones y ratas de dos años de duración realizados bajo el auspicio del Programa Nacional de Toxicología (NTP, por sus siglas en inglés) no descubrió ninguna evidencia de un potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en ratones hembra (a dosis de hasta aproximadamente 600 mg/kg/día) o en ratas macho y hembra (a dosis de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día). Sin embargo, el NTP encontró evidencia equívoca de hepatocarcinogenicidad en ratones macho.

Hidroclorotiazida no fue genotóxico en ensayo de mutagénesis de Ames *in vitro* de cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538 y en la prueba en Ovario de Hámster Chino (CHO, por sus siglas en inglés) para aberraciones cromosomática o en ensayos *in vivo* usando cromosomas de células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de hámster chino y gen carácter letal recesivo ligado al sexo de *Drosophila*. Los resultados positivos de la prueba se obtuvieron solo en el Intercambio de las cromátidas hermanas (clastogenicidad) CHO *in vitro* y en los ensayos de célula de linfoma de ratón (mutagenicidad) usando concentraciones de hidroclorotiazida desde 43 hasta 1300 mcg/mL, y en el ensayo de no disyunción en *Aspergillus nidulans* a una concentración no especificada.

Hidroclorotiazida no tuvo efectos adversos en la fertilidad de los ratones y las ratas de ambos sexos en los estudios en los cuales se expusieron a estas especies, a través de sus dietas, a dosis de hasta 100 y 4 mg/kg, respectivamente, antes del apareamiento y durante el periodo de gestación.

### **Uso en poblaciones específicas**

#### **Uso Pediátrico**

La seguridad y la efectividad de HYZAAR en pacientes pediátricos no se han establecido.

Los neonatos con una historia de exposición *in utero* a HYZAAR: En caso de presentarse oliguria o hipotensión, enfocar la atención en brindar apoyo en la presión arterial y perfusión renal. Es posible que sea necesario efectuar exanguinotransfusión o diálisis como un medio para revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal afectada.

#### Uso Geriátrico

En un estudio clínico controlado para la reducción en el riesgo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, 2857 pacientes (62%) tenían 65 años a más, mientras que 808 pacientes (18%) tenían 75 años a más. En un esfuerzo por controlar la presión arterial en este estudio, a los pacientes se les coadministró losartán e hidroclorotiazida el 74% del tiempo total que estuvieron en el estudio del fármaco. No se han observado diferencias en general en la efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. Los eventos adversos fueron, de alguna manera, más frecuentes en las personas mayores en comparación con las que no lo eran tanto para el grupo losartán-hidroclorotiazida como para el grupo control [ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2)].

#### Raza

En el estudio de Intervención de Losartán para la Reducción del Punto Final (LIFE, por sus siglas en inglés), los pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda tratados con atenolol tuvieron un riesgo más bajo de accidente cerebrovascular, el punto final primario compuesto, en comparación con los pacientes de raza negra tratados con losartán (ambos en cotratamiento con hidroclorotiazida en la mayoría de los pacientes). En el subgrupo de los pacientes de raza negra (n=533, 6% de los pacientes del estudio LIFE), se presentaron 29 puntos finales primarios entre 263 pacientes en atenolol (11%, 26 por 1000 pacientes-años) y 46 puntos finales primarios entre 270 pacientes (17%, 42 por 1000 pacientes-años) en losartán. Este resultado no se pudo explicar sobre la base de las diferencias en las poblaciones que no sea por la raza o cualquier desbalance entre los grupos de tratamiento. Además, las disminuciones en la presión arterial en ambos grupos de tratamiento fueron consistentes entre los pacientes de raza negra y los que no lo eran. Debido a la dificultad para interpretar las diferencias en los subgrupos en las pruebas grandes, no se puede saber si la diferencia observada es el resultado de la casualidad. Sin embargo, el estudio LIFE no brinda evidencia de que los beneficios obtenidos por losartán en la reducción del riesgo de los eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular se apliquen a pacientes de raza negra [ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2)].

#### Insuficiencia Hepática

No se recomienda el inicio de HYZAAR para pacientes con insuficiencia hepática debido a que no se encuentra disponible la dosis inicial adecuada de losartán, 25 mg.

#### Insuficiencia Renal

Se han reportado cambios en la función renal en individuos susceptibles [ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, *Hipertensión* (3.2), ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Hipersensibilidad* (3.4) y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2)]. No se ha establecido la seguridad y efectividad de HYZAAR en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min).

Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con los profesionales de la salud (médicos o farmacéuticos) para solicitar asesoría o pedir alguna aclaración sobre el uso del producto.

### 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

#### Agentes que incrementan el Potasio Sérico

La coadministración de losartán con otros medicamentos que elevan los niveles de potasio sérico puede causar hipercalcemia. Monitorear el potasio sérico en dichos pacientes.

#### Litio

Se han reportado incrementos en las concentraciones de litio sérico y toxicidad del litio con el uso concomitante de antagonistas del receptor de la angiotensina II o diuréticos tiazida. Monitorear los niveles de litio en pacientes que están recibiendo HYZAAR y litio.

#### Agentes Antiinflamatorios No Esteroides incluyendo los Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa 2

##### *Losartán potásico*

En pacientes mayores de edad y con disminución de volumen (incluyendo aquellos que se encuentran en terapias diuréticas), o con función renal comprometida, la coadministración de los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas del receptor de la angiotensina II (que incluye losartán) puede originar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos generalmente son reversibles. Monitorear la función renal periódicamente en pacientes que están recibiendo losartán y terapia con los AINEs.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo losartán, se puede atenuar con los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2.

##### *Hidroclorotiazida*

La administración de un agente antiinflamatorio no esteroideo incluyendo al inhibidor selectivo COX-2 puede reducir los efectos de bucle de los diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos, los diuréticos ahorradores de potasio y tiazida. Por lo tanto, cuando se usa de manera concomitante HYZAAR y los agentes antiinflamatorios

no esteroides incluyendo al inhibidor selectivo COX-2, observar estrechamente para determinar si se logra obtener el efecto deseado del diurético.

En pacientes que reciben terapia diurética, la coadministración de los AINEs con bloqueadores de los receptores de la angiotensina, que incluye losartán, puede originar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos generalmente son reversibles. Monitorear la función renal periódicamente en pacientes que están recibiendo hidroclorotiazida, losartán y terapia con AINEs.

#### **Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina (RAS, por sus siglas en inglés)**

El bloqueo dual del RAS con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores ACE o aliskireno está asociado con el aumento de los riesgos de hipotensión, síncope, hipercalemia y cambios en la función renal (que incluye insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia [ver CONTRAINDICACIONES (3.3), ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (3.4), INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5) y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1)].

El ensayo de Asuntos de Veteranos con Nefropatía en Diabetes (VA NEPHRON-D, por sus siglas en inglés) enroló 1448 pacientes con diabetes tipo 2, con índice albúmina-creatinina urinaria elevado, y con una disminución en el índice estimado de filtración glomerular (GFR 30 a 89.9 mL/min), aleatorizados para lisinopril o placebo en un antecedente de terapia con losartán y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 2.2 años. Los pacientes que recibieron la combinación de losartán y lisinopril no obtuvieron beneficios adicionales en comparación con la monoterapia para el punto final combinado de disminución en GFR, enfermedad renal en etapa final o muerte, pero experimentaron un incremento en la incidencia de hipercalemia y lesión renal aguda comparado con el grupo de monoterapia.

Monitorear estrechamente la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes con HYZAAR y otros agentes que afectan el RAS.

No coadministrar aliskireno con HYZAAR en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskireno con HYZAAR en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 mL/min).

#### **El uso de Hidroclorotiazida con otros medicamentos**

Cuando se administró simultáneamente los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazidas [ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2)].

*Medicamentos antidiabéticos* (agentes orales e insulina) — Es posible que sea necesario realizar un ajuste de dosis de los medicamentos antidiabéticos.

*Resinas colestiramina y colestipol* — La absorción de la hidroclorotiazida es dañada ante la presencia de las resinas de intercambio aniónico. Las dosis únicas de las resinas ya sea colestiramina o colestipol vinculan la hidroclorotiazida y reducen su absorción del tracto intestinal aproximadamente de hasta 85 y 43 por ciento, respectivamente. Escalonar la dosis de hidroclorotiazida y la resina de modo que se administre hidroclorotiazida por lo menos 4 horas antes o 4 a 6 horas después de administrar la resina.

### **3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### **Embarazo**

##### Resumen de riesgos

HYZAAR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de medicamentos que actúan en el sistema renina angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal en el feto e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan las anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido los medicamentos que afectan el sistema renina angiotensina de otros agentes antihipertensivos. Cuando se detecte un embarazo, suspenda HYZAAR lo antes posible (ver *Consideraciones clínicas*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

##### Consideraciones clínicas

###### *Riesgo materno y/o embrionario / fetal asociado a la enfermedad*

La hipertensión en el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones del parto (por ejemplo, necesidad de cesárea, hemorragia posparto). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina. Las mujeres embarazadas con hipertensión deben ser cuidadosamente monitoreadas y manejadas apropiadamente.

###### *Reacciones Adversas Neonatal/Fetal*

Losartán:

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina en el segundo y tercer trimestre del embarazo puede provocar lo siguiente: oligohidramnios, función renal fetal reducida que conduce a anuria e insuficiencia renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas, incluyendo hipoplasia de cráneo, hipotensión y muerte.

En el caso inusual que no haya una terapia alternativa adecuada con medicamentos que afectan el sistema renina angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial con el feto. Realizar exámenes de ultrasonido en serie para evaluar el entorno intraamniótico. Si se observa oligohidramnios, interrumpir el uso de HYZAAR, a menos que se considere vital para la madre. Es posible que sea conveniente realizar una prueba al feto, sobre la base de las semanas de gestación. Sin embargo, los pacientes y médicos deben estar conscientes de que es posible que los oligohidramnios no aparezcan sino hasta después de que el feto haya presentado lesión irreversible. Observar de manera cercana a los neonatos con historia de exposición *in utero* a HYZAAR para detectar hipotensión, oliguria e hipercalemia. En los neonatos con antecedentes de exposición *in utero* a HYZAAR, si se produce oliguria o hipotensión, apoyan la presión arterial y la perfusión renal. Se pueden requerir exanguinotransfusión o diálisis como un medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.

Hidroclorotiazida:

Las tiazidas pueden atravesar la placenta y las concentraciones alcanzadas en la vena umbilical se aproximan a las del plasma materno. La hidroclorotiazida, como otros diuréticos, puede causar hipoperfusión placentaria. Se acumula en el líquido amniótico, con concentraciones reportadas hasta 19 veces más altas que en el plasma de la vena umbilical. El uso de tiazidas durante el embarazo se asocia con un riesgo de ictericia fetal o neonatal o trombocitopenia. Como no alteran el curso de la preeclampsia, estos medicamentos no deben usarse para tratar la hipertensión en mujeres embarazadas. Se debe evitar el uso de hidroclorotiazida para otras indicaciones en el embarazo.

#### Datos

##### *Datos en animales*

No existe evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos tratados con una dosis máxima de losartán potásico de 10 mg/kg/día en combinación con 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. En estas dosis, las exposiciones respectivas (las AUCs) de losartán, su metabolito activo e hidroclorotiazida en conejos fueron de aproximadamente de 5, 1.5 y 1.0 veces que aquellos alcanzados en humanos con losartán 100 mg en combinación con hidroclorotiazida 25 mg. Los valores AUC para losartán, su metabolito e hidroclorotiazida, extrapolada a partir de los datos obtenidos con losartán administrados a ratas a una dosis de 50 mg/kg/día en combinación con 12.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida, fueron de aproximadamente de 6, 2 y 2 veces superior a aquellos alcanzados en humanos con 100 mg de losartán en combinación con 25 mg de hidroclorotiazida. La toxicidad fetal en ratas, según se evidencia a partir de un ligero incremento en costillas supernumerarias, se observó cuando las hembras fueron tratadas antes y durante la gestación con 10 mg/kg/día de losartán en combinación con 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Asimismo, también se observó en estudios con solo losartán, efectos adversos en los fetos y neonatos, incluyendo una disminución en el peso corporal, toxicidad renal y mortalidad, ocurridos cuando las ratas preñadas recibían tratamiento durante el periodo final de gestación y/o lactación con 50 mg/kg/día losartán en combinación con 12.5 mg/kg/día hidroclorotiazida. Los AUCs respectivamente para losartán, su metabolito activo e hidroclorotiazida en estas dosis en ratas fueron de 35, 10 y 10 veces superior que aquellos alcanzados en humanos con la administración de 100 mg de losartán en combinación con 25 mg de hidroclorotiazida. Cuando hidroclorotiazida fue administrada sin losartán a las ratonas y ratas preñadas durante sus respectivos periodos de mayor organogénesis, a dosis de hasta 3000 y 1000 mg/kg/día, respectivamente, no hubo evidencia de daños en el feto.

#### **Lactancia**

##### Resumen de riesgos

Se desconoce si losartán se excreta en la leche materna humana, pero se han mostrado presencia de niveles significativos de losartán y su metabolito activo en la leche de ratas. Las tiazidas aparecen en la leche materna humana. Debido a la posibilidad de que se presenten efectos adversos en los infantes lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el uso del fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco en la madre.

### **3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

Ninguno conocido.

### **3.8 REACCIONES ADVERSAS**

#### **Experiencia en pruebas clínicas**

Debido a que las pruebas clínicas se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices obtenidos en pruebas clínicas de otros medicamentos y es posible que no puedan reflejar los índices observados en la práctica.

Se ha evaluado losartán potásico-hidroclorotiazida para determinar la seguridad en 858 pacientes tratados para hipertensión esencial y 3889 pacientes tratados para hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. La

mayoría de las reacciones adversas han sido leves y transitorias en su naturaleza y no ha sido necesario interrumpir la terapia. En el caso de ensayos clínicos controlados, fue necesario interrumpir la terapia debido a eventos clínicos adversos en solo 2.8% y 2.3% de pacientes tratados con la combinación y placebo, respectivamente.

En estos ensayos clínicos doble ciego controlados, las reacciones adversas que ocurrieron en más de 2% de los individuos tratados con losartán-hidroclorotiazida y en un índice superior que el placebo fueron: dolor lumbar (2.1% frente a 0.6%), mareos (5.7% frente a 2.9%) e infección a las vías respiratorias superiores (6.1% frente a 4.6%).

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales en los ensayos clínicos con HYZAAR y/o los componentes individuales:

*Trastornos sanguíneos y en el sistema linfático:* Anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

*Trastornos en el metabolismo y nutrición:* Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desbalance de electrolitos incluyendo hiponatremia e hipocalcemia.

*Desórdenes psiquiátricos:* Insomnio, intranquilidad.

*Trastornos en el sistema nervioso:* Disgeusia, dolor de cabeza, migraña, parestesias.

*Trastornos visuales:* Xantopsia, visión borrosa transitoria.

*Desórdenes cardíacos:* Palpitación, taquicardia.

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

*Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales:* Congestión nasal.

*Trastornos gastrointestinales:* Dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, calambres, náusea, vómitos, pancreatitis, sialoadenitis.

*Trastornos hepato-biliares:* Ictericia (ictericia colestásica intrahepática).

*Trastornos en la piel y tejido subcutáneo:* erupción, prurito, púrpura, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

*Trastornos Musculo-esqueléticos y del tejido conectivo:* calambres musculares, espasmos musculares.

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

*Trastornos en el Sistema reproductivo y en las mamas:* disfunción eréctil/ impotencia.

*Trastornos generales y en el lugar de administración:* dolor en el pecho, malestar, debilidad.

*Investigaciones:* anomalías en la función hepática.

#### Tos

La tos seca persistente ha sido asociada al uso de inhibidores ACE y en la práctica puede ser una causa de la interrupción de la terapia de inhibidores ACE. Se realizaron dos ensayos controlados, aleatorizados, doble ciego, de grupo paralelo, prospectivos para evaluar los efectos de losartán en la incidencia de tos en pacientes hipertensos que han experimentado tos mientras recibían terapia de inhibidor ACE. Los pacientes que han tenido tos típica por inhibidor ACE cuando se les somete a tratamiento con lisinopril, cuya tos desaparece con placebo, fueron aleatorizados para recibir losartán 50 mg, lisinopril 20 mg, un placebo (un Estudio, (n=97)) o hidroclorotiazida 25 mg (n=135). El periodo de tratamiento doble ciego duró hasta 8 semanas. La incidencia de tos se muestra en la Tabla 1 que aparece a continuación:

**Tabla 1:**

Estudio 1*	HCTZ	Losartán	Lisinopril
Tos	25%	17%	69%
Estudio 2†	Placebo	Losartán	Lisinopril
Tos	35%	29%	62%

\* Demografía = (89% raza caucásica, 64% mujeres)

† Demografía = (90% raza caucásica, 51% mujeres)

Estos estudios demuestran que la incidencia de tos asociada a la terapia con losartán, en una población en la que todos presentaron tos asociada con la terapia de inhibidores ACE, es similar a la asociada con terapia de hidroclorotiazida o placebo.

Los casos de tos, incluyendo los positivos a la reexposición, se han reportado con el uso de losartán en experiencias posteriores a la comercialización.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas mencionadas más adelante, se han identificado durante el uso de HYZAAR posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se han reportado de manera voluntaria a partir de una población de edad incierta, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación de causal a la exposición del fármaco.

*Digestivo:* Rara vez se ha informado hepatitis en pacientes tratados con losartán.

*Hematológico:* Trombocitopenia.

*Hipersensibilidad:* Angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causan obstrucción a las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Vasculitis, incluyendo púrpura de Henoch-

Schönlein, reacciones anafilácticas las cuales se pueden presentar como distrés respiratorio (incluyendo pneumonitis y edema pulmonar).

*Musculoesqueléticos:* Rabdomiólisis

*Piel:* Eritrodermia

*Cáncer de Piel No Melanoma:* Hidroclorotiazida se asocia con un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma. En un estudio realizado en el Sistema Sentinel, el aumento del riesgo fue predominante para el carcinoma de células escamosas (SCC, por sus siglas en inglés) y en pacientes de raza blanca que tomaban grandes dosis acumulativas. El aumento del riesgo de SCC en la población general fue de aproximadamente 1 caso adicional por cada 16.000 pacientes por año, y para los pacientes blancos que tomaban una dosis acumulada  $\geq 50.000$ mg, el aumento del riesgo fue de aproximadamente 1 caso adicional de SCC por cada 6.700 pacientes por año.

Recomendar a los pacientes comunicarse con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en caso de presentarse alguna reacción adversa no descrita en el inserto.

### 3.9 SOBREDOSIS

*Losartán Potásico*

Se observó letalidad significativa en ratones y ratas después de la administración oral de 1000 mg/kg y 2000 mg/kg respectivamente, aproximadamente 44 y 170 veces el máximo de la dosis recomendada en humanos en una base de mg/m<sup>2</sup>.

Se dispone de datos limitados referidos a sobredosis en humanos. Probablemente la manifestación de sobredosis sería la hipotensión y taquicardia; se podría producir bradicardia a partir de estimulación parasimpática (vagal). Si se presentara hipotensión sintomática, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

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

*Hidroclorotiazida*

La LD<sub>50</sub> oral de hidroclorotiazida es superior a 10 g/kg tanto en ratones y ratas. Los signos y síntomas más comunes observados son aquellos causados por reducción de electrolitos (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación originados por la diuresis excesiva. Si se ha administrado también digitálicos, es posible que la hipocalemia acentúe las arritmias cardíacas. El grado en el que se elimina hidroclorotiazida por hemodiálisis no se ha establecido.

## 4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### Mecanismo de acción

*Losartán Potásico*

La Angiotensina II [formada desde la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, cininasa II)], es un potente vasoconstrictor, la hormona vasoactiva primaria del sistema renina angiotensina y un componente importante en la fisiopatología de la hipertensión. Asimismo, también estimula la secreción de aldosterona por el córtex adrenal. Losartán y su principal metabolito activo bloquean el efecto vasoconstrictor y secretor de aldosterona de la angiotensina II al bloquear de manera selectiva el enlace de angiotensina II para el receptor AT<sub>1</sub> encontrado en muchos tejidos (por ejemplo, músculo vascular liso, glándula suprarrenal). Existe también un receptor AT<sub>2</sub> encontrado en muchos tejidos pero que no se conoce que esté asociado con la homeostasis cardiovascular. Ni losartán ni su principal metabolito activo muestran alguna actividad agonista parcial al receptor AT<sub>1</sub>, y ambos tiene mucha afinidad (aproximadamente 1000 veces) para el receptor AT<sub>1</sub> que para el receptor AT<sub>2</sub>. Los estudios vinculantes *in vitro* indican que losartán es un inhibidor reversible, competitivo del receptor AT<sub>1</sub>. El metabolito activo es de 10 a 40 veces más potente que losartán y parece ser un inhibidor reversible no competitivo del receptor AT<sub>1</sub>.

Ni losartán ni su metabolito activo inhiben ACE (cininasa II, la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada bradiquinina), ni tampoco vinculan o bloquean otros receptores de hormonas o canales iónicos que se conocen son importantes en la regulación cardiovascular.

*Hidroclorotiazida*

La Hidroclorotiazida es un diurético tiazida. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de la reabsorción de electrolitos, incrementando directamente la excreción de sodio y cloruro aproximadamente en cantidades equivalentes. De manera indirecta, la acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen del plasma, con el incremento consecuente en la actividad de la renina en el plasma, incrementa la secreción de aldosterona, incrementa la pérdida de potasio en la orina y disminuye el potasio sérico. El enlace renina-aldosterona se realiza a través de la angiotensina II, de modo que la coadministración de un antagonista receptor de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada por estos diuréticos. Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas.

### 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

**Farmacodinámica**

*Losartán Potásico*

Losartán inhibe el efecto presor de las infusiones de angiotensina II (así como de angiotensina I). Una dosis de 100 mg inhibe el efecto presor en aproximadamente 85% en pico con 25 a 40% de inhibición que persiste por 24 horas. Eliminar las reacciones negativas de la angiotensina II causa un aumento de la actividad renina en plasma de doble a triple y, en consecuencia, eleva la concentración de angiotensina II en plasma en los pacientes hipertensos. Losartán no afecta la respuesta a la bradiquinina, puesto que los inhibidores ACE aumentan la respuesta a la bradiquinina. Las concentraciones de aldosterona en plasma caen después de administrar losartán. A pesar del efecto que causa losartán en la secreción de aldosterona, se ha observado que hay un efecto muy leve en el potasio sérico.

El efecto de losartán básicamente está presente durante una semana, pero en algunos estudios el efecto máximo ocurrió en un periodo de 3 a 6 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo (sin control de placebo) el efecto de losartán al parecer se mantuvo hasta por un año. No hay un efecto de rebote aparente después de retirar losartán de manera abrupta. Básicamente no hubo un cambio en el promedio de la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados con losartán en las pruebas controladas.

#### *Hidroclorotiazida*

Después de administrar por vía oral hidroclorotiazida, la diuresis empieza en 2 horas, los picos en aproximadamente 4 horas y duran cerca de 6 a 12 horas.

#### *Interacciones medicamentosas*

##### *Hidroclorotiazida*

*Alcohol, barbitúricos o narcóticos* — se puede presentar potenciación de la hipotensión ortostática.

*Otros medicamentos antihipertensivos* — efectos aditivos o potenciación.

*Relajantes músculo esqueléticos, no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina)* — posible incremento de la respuesta al relajante muscular.

*Corticosteroides, ACTH, o glicirricina (encontrado en regaliz)* — intensifica la reducción de electrolitos, particularmente hipocalemia.

*Aminopresoras (por ejemplo, norepinefrina)* — posible disminución de la respuesta a las aminopresoras pero no lo suficiente para evitar su uso.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (Ensayo Global de Punto Final en curso de Telmisartán solo y en combinación con Ramipril (ONTARGET, por sus siglas en inglés) y Asuntos de Veteranos con Nefropatía en Diabetes (VA NEPHRON-D, por sus siglas en inglés)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II. ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, por el contrario, se observó un aumento del riesgo de hipercalemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. El ensayo de Aliskireno en diabetes Tipo 2 utilizando puntos finales de la enfermedad cardiovascular y renal (ALTITUDE, por sus siglas en inglés) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los accidentes cerebro vasculares fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, se notificaron efectos adversos y efectos adversos graves de interés (hipercalemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

## 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### **Farmacocinética**

#### *Losartán Potásico*

*Absorción:* Después de la administración vía oral, losartán se absorbe bien y soporta el importante metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad sistémica de losartán es de aproximadamente 33%. La media de las concentraciones de losartán y su metabolito activo se alcanzan en 1 hora y en un periodo de 3 a 4 horas, respectivamente. Mientras que las concentraciones máximas en plasma de losartán y su metabolito activo son aproximadamente iguales, el AUC del metabolito es aproximadamente 4 veces tan grande como el de losartán. Una comida retarda la absorción de losartán y disminuye su  $C_{max}$  pero solo tiene efectos menores sobre el AUC de losartán o en el AUC del metabolito (disminución de ~10%). La farmacocinética de losartán y su metabolito activo son lineales con dosis orales de losartán de hasta 200 mg y no varían con el tiempo.

*Distribución:* El volumen de distribución de losartán y su metabolito activo es cerca de 34 litros y 12 litros, respectivamente. Tanto losartán como su metabolito activo están altamente ligados a las proteínas del plasma, básicamente albúmina, con fracciones libres de plasma de 1.3% y 0.2%, respectivamente. El enlace plasma

proteína es constante en el rango de las concentraciones alcanzadas con las dosis recomendadas. Los estudios en ratas indican que losartán traspasa pobremente la barrera hematoencefálica, como mucho.

**Metabolismo:** Losartán es un agente activo por vía oral que soporta el importante metabolismo de primer paso por enzimas del citocromo P450. Se convierte, en parte, en un metabolito ácido carboxílico que es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II que sigue el tratamiento con losartán. Cerca de 14 % de la dosis administrada vía oral de losartán se convierte en metabolito activo. Además del metabolito ácido carboxílico activo, se forman varios metabolitos inactivos. Los estudios *in vitro* indican que el citocromo P450 2C9 y 3A4 se encuentran involucrados en la biotransformación de losartán en sus metabolitos.

**Eliminación:** La depuración total de losartán y su metabolito activo en plasma es de aproximadamente 600 mL/min y 50 mL/min, respectivamente, con depuración renal de aproximadamente 75 mL/min y 25 mL/min, respectivamente. La vida media terminal de losartán es de aproximadamente 2 horas y del metabolito es cerca de 6 a 9 horas. Después de dosis únicas de losartán administrada por vía oral, cerca del 4 % de la dosis se excreta invariablemente en la orina y cerca de 6 % se excreta en la orina como metabolito activo. La excreción biliar contribuye a la eliminación de losartán y sus metabolitos. Después de losartán marcado con <sup>14</sup>C administrado por vía oral, cerca de 35% de la radioactividad es recuperada en la orina y cerca de 60% en las heces. Después de una dosis de losartán marcado con <sup>14</sup>C administrado por vía intravenosa, cerca de 45% de la radioactividad es recuperada en la orina y 50% en las heces. Ni losartán ni su metabolito se acumulan en el plasma después de una dosis diaria repetida.

#### **Hidroclorotiazida**

La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero es eliminada rápidamente por el riñón. Cuando se ha hecho un seguimiento a los niveles en plasma durante al menos 24 horas, se ha observado que la vida media varía entre 5.6 y 14.8 horas. Al menos 61 por ciento de la dosis oral se elimina sin cambios en 24 horas. Hidroclorotiazida traspasa la placenta, pero no la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna.

#### **Poblaciones Específicas**

##### **Geriátrica y Género**

Se ha investigado la farmacocinética de losartán en pacientes mayores (de 65 a 75 años) y en ambos géneros. Las concentraciones en plasma de losartán y su metabolito activo son similares en las personas hipertensas mayores y jóvenes. Las concentraciones en plasma fueron aproximadamente dos veces más altas en mujeres hipertensas que en varones hipertensos, sin embargo, las concentraciones del metabolito activo fueron similares tanto en varones como en mujeres.

##### **Raza**

Las diferencias farmacocinéticas debido a la raza no se han estudiado [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Raza* (3.4)].

##### **Insuficiencia Hepática**

Después de la administración oral en pacientes con cirrosis alcohólica de leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo, fueron 5 veces y cerca de 1.7 veces, respectivamente las de los voluntarios varones jóvenes. En comparación con individuos normales, la depuración total en plasma de losartán en pacientes con insuficiencia hepática fue aproximadamente 50% más baja, y la biodisponibilidad vía oral fue cerca del doble. La dosis inicial más baja de losartán recomendada para ser usada en pacientes con insuficiencia hepática no se puede proporcionar usando HYZAAR. Por lo tanto, no se recomienda el uso de losartán en dichos pacientes como medio de dosis de ajuste [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Insuficiencia de la función renal* (3.4) y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Insuficiencia hepática* (3.4)].

##### **Insuficiencia Renal**

###### **Losartán**

Después de administrarse vía oral, las AUCs y concentraciones en plasma de losartán y su metabolismo activo se incrementaron en un 50 - 90% en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 74 mL/min) o moderada (depuración de creatinina de 30 a 49 mL/min). En este estudio la depuración renal se redujo en un 55 - 85% tanto para losartán y su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Ni losartán ni su metabolito activo se pueden eliminar mediante hemodiálisis.

###### **Hidroclorotiazida**

Después de administrarse por vía oral, el AUC de hidroclorotiazida se incrementa en un 70 y 700% en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente. En este estudio, la depuración renal de hidroclorotiazida se redujo en un 45 y un 85% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, respectivamente.

Usar los regímenes usuales de terapia con HYZAAR mientras que la depuración de creatinina del paciente sea superior a 30 mL/min. No se ha establecido la seguridad y eficacia de HYZAAR en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor de 30 mL/min) [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Insuficiencia renal* (3.4)].

#### **Interacciones medicamentosas**

##### **Losartán Potásico**

No se han encontrado interacciones con medicamentos clínicamente significativas en estudios de losartán potásico con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. Sin embargo, rifampicina ha

mostrado disminuir el AUC de losartán y su metabolito activo en aproximadamente 30 y 40%, respectivamente. Fluconazol, un inhibidor del citocromo P450 2C9, disminuyó el AUC del metabolito activo en aproximadamente 40%, pero incrementó el AUC de losartán en aproximadamente 70% después de dosis múltiples. La conversión de losartán a su metabolito activo después de administración intravenosa no se ve afectada por ketoconazol, un inhibidor de P450 3A4. El AUC del metabolito activo después de la administración de losartán vía oral no se ve afectada por eritromicina, un inhibidor de P450 3A4, pero el AUC de losartán se incrementó en 30%.

No se han examinado las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de losartán y los inhibidores de P450 2C9. Los individuos que no metabolizan losartán al metabolito activo han mostrado tener un defecto específico y raro en citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la conversión de losartán a su metabolito activo está mediado básicamente por P450 2C9 y no por P450 3A4.

#### 4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

##### Monoterapia con Losartán

**Reducción del Riesgo de accidente cerebrovascular:** El estudio LIFE fue un estudio multinacional, doble ciego de comparación de losartán y atenolol en 9193 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda documentada por ECG. Se excluyeron a los pacientes que presentaron infarto de miocardio o accidente cerebrovascular 6 meses antes a la aleatorización. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una vez al día, losartán 50 mg o atenolol 50 mg. Si no se alcanzaba la presión arterial objetivo (<140/90 mmHg), se agregaba primero hidroclorotiazida (12.5 mg) y, si era necesario, luego, se incrementaba la dosis de losartán o atenolol a 100 mg una vez al día. Si era necesario, se agregaban otros tratamientos hipertensores (por ejemplo, incrementar la dosis de terapia de hidroclorotiazida para 25 mg o agregar otra terapia diurética, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa o agentes que actúan a nivel central, pero no inhibidores ACE, antagonistas de angiotensina II o bloqueadores beta) al régimen de tratamiento para alcanzar la presión arterial objetivo.

En un esfuerzo por controlar la presión arterial, se coadministró hidroclorotiazida a los pacientes de ambas ramas del estudio LIFE, la mayor parte del tiempo que estuvieron con el fármaco en estudio (73.9% y 72.4% de días en los grupos de losartán y atenolol, respectivamente).

De los pacientes aleatorizados, 4963 (54%) eran mujeres y 533 (6%) eran de raza negra. La media de edad era de 67 con 5704 (62%) edad  $\geq$ 65. En la línea base, 1195 (13%) tenían diabetes, 1326 (14%) tenían hipertensión sistólica aislada, 1469 (16%) tenían cardiopatía coronaria, y 728 (8%) tenían enfermedad cerebrovascular. La presión arterial media basal era 174/98 mmHg en ambos grupos de tratamiento. La media de tiempo de seguimiento fue de 4.8 años. Al finalizar el estudio o en la última visita antes de un punto final primario, 77% del grupo tratado con losartán y 73% del grupo tratado con atenolol todavía estuvieron tomando la medicación del estudio. De los pacientes que todavía seguían tomando la medicación del estudio, las dosis medias de losartán y atenolol eran ambas cerca de 80 mg/día, y 15% estaban tomando atenolol o losartán como monoterapia, mientras que 77% también estaba recibiendo hidroclorotiazida (a una dosis media de 20 mg/día en cada grupo). La reducción de la presión arterial medida en el punto mínimo fue similar en ambos grupos de tratamiento, pero la presión arterial no se midió en otro momento del día. Al finalizar el estudio o en la última visita antes de un punto final primario, la media de las presiones arteriales fueron 144.1/81.3 mmHg para el grupo tratado con losartán y 145.4/80.9 mmHg para el grupo tratado con atenolol [la diferencia en SBP de 1.3 mmHg fue significativa ( $p < 0.001$ ), mientras que la diferencia de 0.4 mmHg en DBP no fue significativa ( $p = 0.098$ )].

El punto final primario fue la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal o infarto de miocardio no fatal. Los pacientes con eventos no fatales permanecieron en el ensayo, de modo que también hubo un examen del primer evento de cada tipo incluso si no era el primer evento (por ejemplo, un accidente cerebrovascular seguido de infarto inicial de miocardio se consideraría en el análisis de accidente cerebrovascular). El tratamiento con losartán originó una reducción del 13 % ( $p = 0.021$ ) en el riesgo del punto final primario en comparación con el grupo atenolol; esta diferencia fue primariamente el resultado de un efecto en el accidente cerebrovascular fatal y no fatal. El tratamiento con losartán redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en 25 % relativo a atenolol ( $p = 0.001$ ).

##### Losartán Potásico-Hidroclorotiazida

Los tres estudios controlados de losartán e hidroclorotiazida incluyeron más de 1300 pacientes y se evaluó la eficacia antihipertensiva de varias dosis de losartán (25, 50 y 100 mg) y de manera concomitante hidroclorotiazida (6.25, 12.5 y 25 mg). Un estudio factorial comparó la combinación losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg con sus componentes y placebo. La combinación de losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg resultó aproximadamente en una respuesta sistólica/diastólica ajustada aditiva para placebo (15.5/9.0 mmHg para la combinación comparada con 8.5/5.0 mmHg para losartán solo y 7.0/3.0 mmHg para hidroclorotiazida solamente). Otro estudio investigó la relación dosis-respuesta de varias dosis de hidroclorotiazida (6.25, 12.5 y 25 mg) o placebo en un fondo de losartán (50 mg) en pacientes no controlados adecuadamente (Presión Arterial Diastólica Sentado, [SiDBP, por sus siglas en inglés] 93-120 mmHg) en losartán (50 mg) solo. El tercer estudio investigó la relación dosis-respuesta de varias dosis de losartán (25, 50 y 100 mg) o placebo en un fondo de hidroclorotiazida (25 mg) en pacientes no controlados adecuadamente (SiDBP 93-120 mmHg) en hidroclorotiazida (25 mg) solamente. Estos estudios mostraron una respuesta antihipertensiva agregada en el punto mínimo (24 horas después de la dosis) de hidroclorotiazida 12.5 o 25 mg agregada a losartán 50 mg de 5.5/3.5 y 10.0/6.0 mmHg, respectivamente. De manera similar, hubo una respuesta antihipertensiva agregada en el punto límite cuando se agregó losartán 50 o 100 mg a hidroclorotiazida 25 mg de 9.0/5.5 y 12.5/6.5 mmHg, respectivamente. No hubo un efecto significativo en la frecuencia cardíaca.

No hubo una diferencia en respuesta para los varones y las mujeres o en pacientes sobre o por debajo de los 65 años de edad.

Los pacientes de raza negra tuvieron una respuesta más amplia para hidroclorotiazida que los pacientes no negros y una respuesta más baja para losartán. La respuesta global para la combinación fue similar para los pacientes de raza negra y para los que no lo eran.

#### *Hipertensión severa (SiDBP $\geq$ 110 mmHg)*

Se estudió la seguridad y eficacia de HYZAAR como terapia inicial para hipertensión severa (definida como una media SiDBP  $\geq$ 110 mmHg confirmada en 2 ocasiones separadas fuera de la terapia antihipertensiva) en un estudio multicentro aleatorizado doble ciego de 6 semanas de duración. Los pacientes fueron aleatorizados para losartán e hidroclorotiazida (50/12.5 mg, una vez al día) o para losartán (50 mg, una vez al día) y seguido para la respuesta de presión arterial. A los pacientes se les ajustó la dosis por intervalos de 2 semanas si su SiDBP no alcanzó el objetivo de (<90 mmHg). Los pacientes en terapia combinada se les ajustó la dosis de losartán 50 mg/ hidroclorotiazida 12.5 mg a losartán 50 mg/ hidroclorotiazida 12.5 mg (titulación con placebo para mantener el ciego) y losartán 100 mg/ hidroclorotiazida 25 mg. A los pacientes en monoterapia se les ajustó la dosis de losartán 50 mg a losartán 100 mg y losartán 150 mg, según era necesario. El punto final primario fue una comparación de 4 semanas de pacientes que alcanzaron la presión arterial diastólica objetivo (punto mínimo SiDBP <90 mmHg).

El estudio enroló 585 pacientes, incluyendo 264 (45%) mujeres, 124 (21%) individuos de raza negra y 21 (4%)  $\geq$ 65 años de edad. La media de la presión arterial basal para la población total fue de 171/113 mmHg. La media de edad fue de 53 años. Después de 4 semanas de terapia, la media SiDBP más baja fue 3.1 mmHg y la media de Presión Arterial Sistólica Sentado (SiSBP, por sus siglas en inglés) más baja en el grupo tratado con HYZAAR fue 5.6 mmHg. Como resultado, una gran proporción de pacientes que usaban HYZAAR alcanzaron la presión arterial diastólica objetivo (17.6% para HYZAAR, 9.4% para losartán;  $p=0.006$ ). Se observaron tendencias similares cuando los pacientes fueron agrupados según su género, raza o edad (<,  $\geq$  65).

Después de 6 semanas de terapia, más pacientes que recibieron el régimen combinado alcanzaron la presión diastólica objetivo que aquellos que recibieron el régimen de monoterapia (29.8% frente 12.5%).

## 5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

### 5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

#### HYZAAR® 50 mg + 12.5 mg contiene:

Celulosa Microcristalina  
Lactosa Monohidrato  
Almidón Pregelatinizado  
Estearato de Magnesio

#### Recubrimiento:

Hidroxipropilcelulosa  
Hipromelosa  
Dióxido de Titanio  
Laca de Aluminio HT Amarillo D&C N°10  
Cera de Carnauba  
Agua Purificada\*

\*Se elimina durante el proceso

#### HYZAAR® FORTE 100 mg + 25 mg contiene:

Celulosa Microcristalina  
Lactosa Monohidrato  
Almidón Pregelatinizado  
Estearato de Magnesio

#### Recubrimiento:

Hidroxipropilcelulosa  
Hipromelosa  
Dióxido de Titanio  
Laca de Aluminio Amarillo de Quinoleína  
Cera de Carnauba  
Agua purificada\*

\* Se elimina durante el proceso

### 5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguno conocido.

### 5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el empaque.

### 5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

**HYZAAR® 50 mg + 12.5 mg:** Almacenar por debajo de 30°C. Almacenar en el empaque original. Proteger de la luz.

**HYZAAR® FORTE 100 mg + 25 mg:** Almacenar por debajo de 30°C. Proteger de la luz.

### 5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

**HYZAAR® 50 mg + 12.5 mg:** Caja de cartón conteniendo 30 comprimidos recubiertos en blíster de Aluminio-PVC/PE/PVDC blanco.

**HYZAAR® FORTE 100 mg + 25 mg:** Caja de cartón plegadizo conteniendo 30 comprimidos recubiertos en blíster PVC/PE/PVDC-Aluminio (blanco-plateado).

### 5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Ninguno conocido.

## INFORMACIÓN DE ORIENTACION PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente leer la Información para el Paciente.

**Embarazo:** Informar a las pacientes en edad fértil sobre las consecuencias de la exposición a HYZAAR durante el embarazo. Discutir las opciones de tratamiento con las mujeres que están planificando salir embarazadas. Pedir a las pacientes que informen a sus médicos en caso de embarazo, lo más pronto posible [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Toxicidad Fetal* (3.4) y FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA, *Embarazo* (3.6)].

**Hipotensión sintomática:** Informar a los pacientes que es posible que se presenten mareos, en especial durante los primeros días de la terapia, síntoma que deben reportar a un profesional de la salud. Informar a los pacientes que la deshidratación debido a la ingestión inadecuada de líquidos, transpiración excesiva, vómitos o diarrea puede ocasionar una caída excesiva de la presión arterial. En caso de ocurrir un síncope, aconsejar a los pacientes contactar con su profesional de la salud [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Hipotensión en Pacientes con Disminución de Volumen o Sal* (3.4)].

**Suplementos de potasio:** Aconsejar a los pacientes no usar suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio sin consultar al profesional de la salud. [Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, *Agentes que incrementan el Potasio Sérico* (3.5)].

**Miopía Aguda y Glaucoma Secundario de Ángulo cerrado:** Aconsejar a los pacientes interrumpir el tratamiento con HYZAAR y buscar inmediatamente atención médica si es que experimentan síntomas de Miopía Aguda y Glaucoma Secundario de ángulo cerrado [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado* (3.4)].

**Cáncer de Piel No Melanoma:** Indique a los pacientes que toman hidroclorotiazida proteger su piel del sol y que se sometan a exámenes periódicos de detección del cáncer de piel.

## NOMBRE DE LA DROGUERIA IMPORTADORA

ORGANON BIOSCIENCES PERU S.R.L.  
Teléfono: 080053000

FECHA DE REVISIÓN: 03/2023