

HYZAAR® 50 mg - 12,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

(Losartán potásico - Hidroclorotiazida)

HYZAAR® 100 mg - 12,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

(Losartán potásico - Hidroclorotiazida)

HYZAAR® PLUS 100 mg - 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS

(Losartán potásico - Hidroclorotiazida)

I. CLASE TERAPEUTICA

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

II. INDICACIONES

HYZAAR esta indicado en el tratamiento de la hipertension arterial en pacientes que no responden a la monoterapia.

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACION

HYZAAR puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

HYZAAR puede ser administrado con o sin alimentos.

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

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

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

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

IV. CONTRAINDICACIONES

HYZAAR está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- Pacientes con anuria.
- Pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos.
- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
- Embarazo y lactancia.

HYZAAR no debe administrarse con aliskiren en pacientes con diabetes (ver INTERACCIONES)

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Losartán – hidroclorotiazida

Lactosa

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

Toxicidad Fetal

El uso de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede ser asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los potenciales efectos adversos neonatales se encuentran hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, descontinúe HYZAAR tan pronto como sea posible (Ver Embarazo).

Hipersensibilidad: Angioedema. Ver EFECTOS ADVERSOS.

Insuficiencia Hepática o Renal

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

Se debe realizar controles periódicos de la función renal y hepática.

Losartán

Deterioro de la función renal

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

Se debe considerar la dosis mas baja de losartan en aquellos pacientes con insuficiencia o alteración hepática moderada a grave, o con volumen intravascular disminuido e hiperpotasemia.

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

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolito/fluido

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito

recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Se debe realizar controles periódicos de electrolitos séricos y ácido úrico.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

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

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

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

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

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.

No se administre concomitantemente con otros diuréticos.

VI. EMBARAZO

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones y la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, descontinúe HYZAAR lo más pronto posible.

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

El uso de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede ser asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los potenciales efectos adversos neonatales se encuentran hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, descontinúe HYZAAR tan pronto como sea posible.

Estos resultados adversos usualmente se asocian con el uso de estas drogas en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido drogas que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto.

Observe con cuidado a los lactantes con antecedentes de exposición en útero a HYZAAR para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

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

VII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

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

VIII. USO PEDIATRICO

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

Los recién nacidos con antecedentes de exposición en el útero a HYZAAR:

Si se produce oliguria o hipotensión, dirija la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Transfusiones de Intercambio o diálisis pueden ser requeridos como un medio para revertir la hipotensión y/o la sustitución de la función renal desordenada.

IX. USO EN ADULTOS MAYORES

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

X. RAZA

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

XI. INTERACCIONES

Losartán

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

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

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

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

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

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

Hidroclorotiazida

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

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

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

Otros antihipertensivos - efecto aditivo.

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

Corticosteroides, ACTH, o glicirrizina (encontrado en el licor) - aumenta de la pérdida de electrolitos, en particular hipopotasemia.

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

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

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

Antiinflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 - en algunos pacientes, la coadministración de un antiinflamatorio no esteroideo puede disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

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

Interacciones de pruebas de laboratorio - debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de la función paratiroidea (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

XII. EFECTOS ADVERSOS

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

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, falta de sueño.

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

Trastornos del ojo: Xantopsia, cromatopsia, visión borrosa transitoria, visión anormal.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: Efectos ortostáticos relacionados con la dosis, hipotensión, vasculitis necrotizante, vasculitis cutánea.

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

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

Trastornos hepato – biliares: Hepatitis, ictericia (ictericia intrahepática colestática), alteraciones de la función hepática.

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

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

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

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

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

Investigaciones: Anormalidades en el funcionamiento del hígado.

XII.a. Hallazgos de pruebas de laboratorio

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

XIII. SOBREDOSIS

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

Losartán

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

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

Hidroclorotiazida

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

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

XIV. INFORMACIÓN LOCAL

HYZAAR 50mg - 12,5mg Tabletas Recubiertas, E.F. 29.497/09

HYZAAR 100mg - 12,5mg Tabletas Recubiertas, E.F. 36.376/14

HYZAAR PLUS 100mg - 25mg Tabletas Recubiertas, E.F. 31.444/09

