



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LOSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos.

Código ATC: C09DA01.

3.1. Farmacodinamia

Losartán

Es un antagonista competitivo de los receptores de la angiotensina II con actividad selectiva sobre el sub-tipo AT1, por el cual muestra una afinidad 1.000 veces superior a la registrada por el AT2. Bloquea la unión de la angiotensina II a sus receptores en el músculo liso, glándula suprarrenal, riñón y otros tejidos, inhibiendo así el efecto vasopresor del sistema renina-angiotensina, la estimulación cardíaca, la síntesis y liberación de aldosterona y la reabsorción de sodio a nivel renal. No ejerce efectos inhibitorios sobre la enzima angiotensina-convertasa y no bloquea ni se une a otros receptores hormonales o a canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

Tras la administración de una dosis única se obtiene una reducción eficaz y gradual de la presión arterial que se mantiene por 24 horas. Con el uso diario se evidencia un efecto antihipertensivo substancial en 1 semana y una respuesta terapéutica óptima en 3 - 6 semanas.

Hidroclorotiazida

Es un diurético de techo bajo del grupo de las tiazidas con actividad antihipertensiva. Afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos en los túbulos distales renales aumentando la excreción de sodio y cloruro y, como resultado, generando una reducción del volumen plasmático y un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la secreción de aldosterona que da lugar a un incremento en las pérdidas de bicarbonato y potasio en la orina y a la consecuente reducción del potasio sérico.

Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción antihipertensiva, se postula que podría ser debido, al menos en parte, a una vasodilatación arteriolar directa y a una reducción de la resistencia periférica total.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Adicional a su eficacia como antihipertensivo, ha demostrado ser de utilidad para el manejo del edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción renal y tratamientos con corticosteroides o estrógenos.

3.2. Farmacocinética

Losartán

Absorción

Tras la administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de losartán es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones máximas medias de losartán y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1 hora y de 3 – 4 horas, respectivamente.

Distribución

Tanto losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en > 99%. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros.

Biotransformación

El metabolismo hepático es mediado por citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2C9) y solo un 14% de la dosis oral administrada es transformada en el metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas de ambos (losartán y su metabolito activo) descienden poliexponencialmente con valores de vida media terminal de 2 horas y 6 - 9 horas, respectivamente.

Eliminación

Un 35 - 45% del losartán administrado es excretado por vía renal (4% como fármaco intacto y 6% como metabolito activo) y 50 - 60% por las heces.

Linealidad

La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de losartán no se modifican en pacientes con depuración de creatinina superior a 10 mL/min.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada el aclaramiento plasmático del losartán se reduce en un 50%.

Hidroclorotiazida

Absorción

Después de la administración oral, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1,0 - 3,0 horas después de la administración de la dosis. En base a la excreción renal acumulativa de Hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue alrededor del 60%.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Distribución

La unión de hidroclorotiazida a las proteínas plasmáticas es del 68% y su volumen aparente de distribución es de 0,83 - 1,14 L/kg.

Biotransformación

No se metaboliza en el ser humano.

Eliminación

Se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250 a 300 mL/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 - 15 horas.

Linealidad

Muestra una farmacocinética lineal.

Insuficiencia renal

La eliminación renal de la hidroclorotiazida es menor en los pacientes con insuficiencia renal, y el aclaramiento renal del principio activo se encuentra proporcionalmente relacionado con el aclaramiento de creatinina, lo que resulta en unas concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida elevadas, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática, la farmacocinética de la hidroclorotiazida no se modificó de manera significativa. No se ha estudiado la farmacocinética de la hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia cardíaca.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios del potencial carcinogénico de la combinación losartán - hidroclorotiazida. En las evaluaciones de ambos agentes por separado el losartán mostró resultados negativos en ratas y ratones. Con la hidroclorotiazida, aunque no se observó tumorigenicidad en ratas hembras y machos ni en ratones hembras, se obtuvo una evidencia dudosa y no concluyente de carcinogenicidad hepática en los ratones machos.

No existen estudios de mutagenicidad con la combinación losartán - hidroclorotiazida. Los ensayos individuales con el losartán han resultado negativos. Con la hidroclorotiazida, sin embargo, se reportaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de intercambio de cromátidas hermanas en células ováricas de hámster chino, en el ensayo de células de linfoma de ratón y en el ensayo de no-disyunción en *Aspergillus nidulans*.

Los estudios de reproducción con la combinación no revelaron teratogenicidad, pero sí evidencias de fetotoxicidad en ratas que incluyeron: aumentos de las costillas supernumerarias, bajo peso corporal, toxicidad renal e incrementos de la mortalidad fetal y neonatal. En los estudios de fertilidad, aunque no se registraron alteraciones en





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

las ratas machos, se evidenció una pequeña pero estadísticamente significativa disminución de la fecundidad y los índices de fertilidad en ratas hembras.

4. INDICACIONES

Tratamiento de hipertensión arterial en pacientes que no responden a la monoterapia.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

50 - 100 mg de losartán asociados a 12,5 - 25 mg de hidroclorotiazida, una vez al día.

5.2. Dosis máxima

100 mg de losartán asociados a 25 mg de hidroclorotiazida. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste en la dosis inicial en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (p. ej. aclaramiento de creatinina 30-50 mL/min). No se recomiendan el uso de losartán e hidroclorotiazida (HCTZ) en pacientes sometidos a hemodiálisis.

No deben usarse losartán - HCTZ en pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

El producto no es adecuado como terapia inicial en estos casos debido a que el contenido de losartán en las presentaciones comercialmente disponibles de la combinación (losartán - hidroclorotiazida 50 - 100 mg / 12,5 - 25 mg) excede la dosis inicial recomendada (<50 mg/día) para estos pacientes. Sólo después de titulado el paciente y comprobada su tolerancia a la dosis de 50 mg/día de losartán o superior resulta apropiado el uso de la combinación, con precaución y siempre que no exista insuficiencia hepática severa, en cuyo caso el producto está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de losartán - HCTZ en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con medio vaso con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Relacionadas con losartán:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia en insuficiencia cardiaca crónica.

Poco frecuentes: Equimosis, hemólisis.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica, angioedema, vasculitis (incluyendo púrpura de Schoenlein Henoch), fotosensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipoglicemia, hiperpotasemia.

Frecuencia no conocida: Hiponatremia, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Somnolencia, trastornos del sueño, ansiedad, trastornos de memoria, confusión.

Frecuencia no conocida: Depresión, disfunción eréctil/impotencia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos.

Poco frecuentes: Cefalea.

Raras: Parestesia.

Frecuencia no conocida: Migraña, disgeusia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Frecuencia no conocida: Acufenos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), angina de pecho, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), bloqueo aurículo-ventricular.

Raras: Síncope, accidente cerebrovascular.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática).

Frecuencia no conocida: Edema.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, infección de las vías respiratorias altas, congestión nasal, sinusitis.

Poco frecuentes: Faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, dispepsia.

Poco frecuentes: Dolor dental, estreñimiento, boca seca, gastritis, flatulencia, vómitos.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis, disgeusia.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuencia no conocida: Función hepática alterada, aumentos de bilirrubina, pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, prurito, urticaria, eritema, rubefacción, alopecia, piel seca.

Frecuencia no conocida: Fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Dolor de espalda, calambres, debilidad muscular.

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disfunción renal, aumento de nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica.

Frecuencia no conocida: Infección del tracto urinario, insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Disfunción eréctil, disminución de la libido.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Astenia, fatiga, síndrome gripe-similar, malestar general.

Relacionadas con hidroclorotiazida:

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Sialoadenitis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Trombocitopenia (a veces con púrpura).

Frecuencia no conocida: Anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Control inadecuado de la diabetes mellitus.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipomagnesemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia

Poco frecuentes: Anorexia.

Raras: Hipercalcemia.

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica.

Frecuencia no conocida: Anorexia, disminución del apetito, desequilibrio electrolítico, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Confusión.

Poco frecuentes: Disfunción eréctil.

Frecuencia no conocida: Inquietud.

Raras: Depresión, inquietud, trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Cefalea.

Frecuencia no conocida: Mareo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Derrame coroideo, xantopsia, glaucoma agudo de ángulo cerrado, miopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Raras: Arritmias cardiacas.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática.

Raras: Trombosis.

Frecuencia no conocida: Vasculitis necrosante.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal, constipación, diarrea, irritación gástrica.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis, sialoadenitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Ictericia hepatocelular, ictericia colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Síndrome pseudo-lúpico, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Espasmo muscular.

Frecuencia no conocida: Debilidad.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Fiebre.

Exploraciones complementarias

Raras: Aumento de creatinina sérica, aumento del nitrógeno ureico en sangre.

Frecuencia no conocida: Aumento de los triglicéridos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Losartán

El uso concomitante de losartán con medicamentos que aumentan los niveles séricos de potasio (diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, heparina) o con suplementos de potasio puede conducir a hiperpotasemia.

El uso con antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo en pacientes con depleción de volumen, o deshidratados, ancianos o con función renal comprometida, puede conducir a falla renal aguda, así como a una reducción del efecto antihipertensivo del losartán. Si la combinación fuese necesaria, se recomienda precaución y vigilancia periódica la función renal.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos adversos durante el uso concomitante con antagonistas de angiotensina II. Por ello, se debe evita en lo posible la terapia combinada. De ser necesario el uso conjunto, se recomienda precaución y vigilancia periódica los niveles séricos de litio.

El uso combinado de losartán con inhibidores de la ECA y/o con aliskireno puede incrementar por sinergismo el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y falla renal aguda.

En un ensayo clínico se observó que la rifampicina (un inductor enzimático) disminuyó en un 30% los niveles séricos del losartán y en un 40% los de su metabolito activo.

Otro ensayo refiere que el fluconazol (un inhibidor de la isoenzima CYP2C9) aumentó las concentraciones séricas del losartán en un 70% y disminuyó un 40% las de su metabolito activo.

Otros antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como efecto adverso (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Hidroclorotiazida

El efecto depletor de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la coadministración de medicamentos que producen hipopotasemia, como: corticosteroides, corticotropina (ACTH), anfotericina B, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico.

Los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, los barbitúricos y los narcóticos pueden potenciar la hipotensión ortostática inducida por la Hidroclorotiazida.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) podrían reducir el efecto diurético, natriuréticos y antihipertensivo de la hidroclorotiazida.

Los diuréticos en general, incluida la hidroclorotiazida, pueden reducir la depuración renal del litio e incrementar sus niveles séricos y riesgos de toxicidad.

La hipopotasemia y la hipomagnesemia inducidas por la hidroclorotiazida pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas asociadas al tratamiento con digitálicos. En pacientes diabéticos el efecto hiperglucémico de la hidroclorotiazida puede dar lugar a un aumento en los requerimientos de insulina o de hipoglucemiantes orales. Las resinas de intercambio iónico como la colestiramina o el colestipol podrían reducir la absorción gastrointestinal de la hidroclorotiazida y comprometer su eficacia terapéutica.

La hidroclorotiazida podría potenciar el efecto de relajantes musculares no despolarizantes como la tubocurarina.

Los agentes anticolinérgicos como la atropina y el biperideno pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos por disminución de la motilidad gastrointestinal y enlentecimiento del vaciamiento gástrico.

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la depuración renal de agentes citotóxicos como la ciclofosfamida y el metotrexato y potenciar sus efectos mielo supresores.

El uso en combinación con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia asociado a la hidroclorotiazida.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Debido a su potencial para elevar los niveles séricos de calcio, la hidroclorotiazida debe ser suspendida previo a la realización de pruebas de función paratiroidea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Losartán

Dado que en pacientes con depleción de volumen y/o sodio (secundaria a restricción de sal, terapia diurética prolongada, diarrea intensa o vómitos) podría presentarse hipotensión grave al iniciar un tratamiento con antagonistas de angiotensina II, se recomienda verificar el balance hidra-electrolítico del paciente antes de comenzar la terapia y corregirlo en caso de alteración.

Durante el tratamiento se deben realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina, en especial en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema (inhibidores de la ECA) se ha asociado con hipotensión aguda, oliguria, azotemia y, en raras ocasiones, con insuficiencia renal aguda y muerte. En tal sentido, se debe considerar dicha posibilidad al usar un antagonista de la angiotensina II en estos pacientes.

Durante la terapia se deben realizar controles periódicos la función renal y, ante la aparición de un cuadro de disfunción o insuficiencia clínicamente importante, considerar la suspensión del medicamento.

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario, por lo general, son refractarios al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no es recomendable usar losartán en ellos.

Antes de iniciar tratamiento con losartán se debe descartar la posibilidad de embarazo y, así mismo, evitarlo durante el mismo.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve a moderada, estenosis valvular aórtica o mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y en ancianos.

Angioedema: Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua).

Hidroclorotiazida

Debido a la posibilidad de alteraciones electrolíticas (como: hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipercalcemia y alcalosis hipoclorémica) asociadas al uso de la Hidroclorotiazida, durante el tratamiento se deben vigilar periódicamente los





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

electrolitos séricos (en especial potasio, sodio cloruro, bicarbonato y magnesio) y, en caso necesario, aplicar las medidas que correspondan para restituir los valores normales. Ello resultará particularmente importante en pacientes con diabetes, vómito, diarrea, diuresis excesiva, fluidoterapia parenteral, ascitis debida a cirrosis hepática, edema debido a síndrome nefrótico y en ancianos.

Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de un desbalance electrolítico (boca seca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, cansancio, confusión, oliguria, dolor y/o fatiga muscular, calambres, hipotensión, taquicardia, náuseas y vómito) a objeto de que notifiquen al médico si éstos se presentan.

Para minimizar el riesgo de hipopotasemia durante el tratamiento se debe aconsejar al paciente la ingesta de alimentos ricos en potasio. En caso de hipopotasemia severa, considerar la administración oral de suplementos de potasio o la terapia combinada con diuréticos ahorradores de potasio.

Se ha evidenciado que en pacientes con enfermedad renal pre-existente el uso de tiazidas puede disminuir la tasa de filtración glomerular y conducir a azotemia. Por ello, durante el tratamiento con Hidroclorotiazida en estos pacientes se debe controlar periódicamente la función renal y, ante la aparición de un cuadro de disfunción o insuficiencia clínicamente importante, considerar la suspensión del medicamento.

Como en presencia de disfunción hepática o enfermedad hepática progresiva las alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico asociadas al tratamiento con tiazidas pueden desencadenar un coma hepático, el producto debe usarse con precaución extrema en pacientes con hepatopatía pre-existente.

La hidroclorotiazida puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico y causar o exacerbar una hiperuricemia. En pacientes susceptibles podría precipitarse un ataque de gota.

Dado que la hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa, en pacientes diabéticos podría resultar necesario ajustar la dosis de los hipoglucemiantes orales o de la insulina.

La hidroclorotiazida puede provocar la activación o la exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

El uso de la Hidroclorotiazida se ha asociado a la ocurrencia de miopía y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular que podrían manifestarse a las pocas horas o semanas de iniciado el tratamiento. El glaucoma no tratado puede conducir a pérdida permanente de la visión. Por ello, si durante el tratamiento se presentan alteraciones visuales que sugieran tal posibilidad, se debe suspender el uso del producto y evaluar la condición. Los pacientes deben ser informados al respecto y advertidos de la importancia de informar al médico si ello ocurre.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se ha observado un riesgo incrementado de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma escamocelular (CEC)] ante el incremento de la dosis acumulada de exposición a la Hidroclorotiazida. Las acciones foto sensibilizantes de la Hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo que dé origen a un CPNM.

Los pacientes que reciban hidroclorotiazida deben ser informados acerca del riesgo de padecer CPNM, y debe indicárseles que deben realizarse exámenes de la piel que permitan detectar cualquier nueva lesión, y que deben informar sin demora toda lesión cutánea sospechosa.

Debe indicarse a los pacientes que deben adoptar medidas de prevención, como una exposición limitada a la luz solar y a los rayos UV y, en el caso de exposición, una protección adecuada, con la finalidad de minimizar el riesgo de cáncer de piel. También puede ser necesario reconsiderar el uso de Hidroclorotiazida en el caso de los pacientes que han tenido CPNM anteriormente.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia clínica de fetotoxicidad (falla renal severa, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retraso de la osificación craneana y muerte fetal) y toxicidad neonatal (hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, falla renal y muerte) asociada al uso de agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se debe evitar el uso de losartán durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. La hidroclorotiazida durante el 2do. y 3er. trimestre podría comprometer la perfusión feto-placenta y causar efectos adversos fetales y neonatales. Con tiazidas en general se han descrito casos de trombocitopenia neonatal e ictericia fetal y neonatal, presumiblemente debidos al tratamiento materno.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

8.3. Lactancia

La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna, pero no se conoce si ocurre lo mismo con el losartán, ni se dispone de información sobre la seguridad del empleo de la combinación durante la lactancia. Por ello, se recomienda evitar la administración del producto en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de las reacciones sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar maquinaria debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo pueden aparecer ocasionalmente mareos o somnolencia, en particular al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al losartán, a otros antagonistas de los receptores de Angiotensina II, a la hidroclorotiazida y/o a los excipientes de la formulación.

Embarazo.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min).

Insuficiencia hepática, colestasis y trastornos obstructivos biliares.

El uso concomitante de losartán - hidroclorotiazida con productos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m²).

Hiponatremia refractaria.

Hiperuricemia sintomática/gota.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Ante una sobredosis de losartán las manifestaciones más probables serían hipotensión y taquicardia. Podría observarse bradicardia si se presenta estimulación parasimpática (vagal). Con hidroclorotiazida los signos y síntomas más comunes observados tras una sobredosis son los que cabe esperar por la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de una diuresis excesiva.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. En presencia de hipotensión severa y desequilibrio hidro-electrolítico practicar medidas correctivas y de estabilización del paciente. La hemodiálisis es inefectiva para remover el losartán y se desconoce su utilidad para eliminar la hidroclorotiazida.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min).

Insuficiencia hepática, colestasis y trastornos obstructivos biliares.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

