

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Presimax D**  
**Presimax D 100**  
**Losartán Potásico 50 - 100 mg**  
**Hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



### FÓRMULA

**Presimax D:** cada Comprimido Recubierto contiene Losartán Potásico 50 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: Almidón de Maíz 50 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 2,5 mg, Estearato de Magnesio 5 mg, Celulosa Microcristalina 250 mg, Opadry II YS-30-18056 White (\*1) 11,25 mg, Amarillo Óxido Férrico 0,21 mg, Opadry II YS-19-19054 Clear (\*2) 1,25 mg.

(\*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa 4,5 mg, Hipromelosa 4,5 mg, Dióxido de Titanio 1,125 mg, Triacetina 1,125 mg.

(\*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa 0,7875 mg, Maltodextrina 0,3375 mg, Triacetina 0,125 mg.

**Presimax D 100:** cada Comprimido Recubierto contiene Losartán Potásico 100 mg, Hidroclorotiazida 25 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada 42 mg, Celulosa Microcristalina 110 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 6,00 mg, Estearato de Magnesio 8,75 mg, Lactosa c.s.p. 500 mg, Opadry II YS-30-18056 White (\*1) 22,5 mg, Amarillo Óxido Férrico 0,315 mg, Opadry II YS-19-19054 Clear (\*2) 2,5 mg.

(\*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa 9 mg, Hipromelosa 9 mg, Dióxido de Titanio 2,25 mg, Triacetina 2,25 mg.

(\*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa 1,575 mg, Maltodextrina 0,675 mg, Triacetina 0,25 mg.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**Antagonista de los receptores de la angiotensina II y diurético.** Código ATC: C09DA01.

### INDICACIONES

#### Hipertensión arterial

**Presimax D-Presimax D 100** está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado.

**Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda**

**Presimax D-Presimax D 100** es una combinación de Losartán e Hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, Losartán, frecuentemente en combinación con Hidroclorotiazida, reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Diferencias étnicas”).

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

### **Acción farmacológica**

Se ha demostrado que la asociación de Losartán e Hidroclorotiazida tiene un efecto aditivo en la reducción de la presión arterial, por lo que la disminuyen en mayor grado que cada componente por separado. Este efecto se considera resultado de las acciones complementarias de ambas drogas. Además, como resultado de su acción diurética, Hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, reduce el potasio sérico y aumenta los niveles de angiotensina II. La administración de Losartán bloquea todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II y, mediante la inhibición de la aldosterona, tiende a atenuar la pérdida de potasio originada por el diurético. Se ha demostrado que Losartán tiene un efecto uricosúrico leve y pasajero. Hidroclorotiazida puede producir un incremento leve del ácido úrico; la combinación de Losartán e Hidroclorotiazida tiende a atenuar la hiperuricemia inducida por los diuréticos.

El efecto antihipertensivo de Losartán / Hidroclorotiazida se mantiene durante un período de 24 horas y durante el tratamiento continuado. A pesar de la disminución importante de la presión arterial, la administración de Losartán / Hidroclorotiazida no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la frecuencia cardíaca. Luego de 12 semanas de tratamiento con 50 mg de Losartán / 12,5 mg de Hidroclorotiazida, la presión diastólica mínima se reduce hasta el valor medio de 13,2 mm de Hg. Losartán / Hidroclorotiazida es eficaz en la reducción de la presión arterial tanto en hombres y mujeres, pacientes de distintas etnias y en pacientes jóvenes (<65 años) y mayores (>65 años) y es eficaz en todos los grados de hipertensión.

### **Losartán**

Losartán es un antagonista oral de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1). La angiotensina II es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un determinante importante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT1 que se encuentra en muchos tejidos (por ej. músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y produce diversas acciones biológicas, incluyendo vasoconstricción potente y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas.

Losartán bloquea selectivamente el receptor AT1. *In vitro* e *in vivo*, tanto Losartán como su metabolito farmacológicamente activo bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis de ésta. En contraste con algunos péptidos antagonistas de la angiotensina II, Losartán no tiene ningún efecto agonista.

Losartán se une selectivamente a los receptores AT1, y no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular. Además, no inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), enzima que degrada a la bradisinina. En consecuencia, Losartán no tiene efectos que no estén directamente relacionados con el bloqueo de los receptores AT1, como la potenciación de los efectos mediados por la bradiquinina o la generación de edema.

Durante la administración de Losartán, la supresión de la retroalimentación negativa que ejerce la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento en la actividad de

la renina plasmática. El aumento de la actividad de la renina plasmática produce elevaciones plasmáticas de la angiotensina II. Incluso a pesar de estos aumentos, se mantiene la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II. Tras la interrupción del tratamiento con Losartán, los valores de la actividad de la renina plasmática y de angiotensina II se reducen en 3 días hasta alcanzar el valor basal.

Tanto Losartán como su principal metabolito activo tienen mayor afinidad por el receptor AT1 que por el receptor AT2. El metabolito activo es 10-40 veces más activo que Losartán.

La incidencia de tos en pacientes tratados con Losartán o Hidroclorotiazida es similar y significativamente menor que la de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Además, en un análisis global de 16 ensayos clínicos doble ciego, en 4.131 pacientes, la incidencia de tos comunicada espontáneamente en pacientes tratados con Losartán fue similar (3,1%) a la de pacientes tratados con placebo (2,6%) o Hidroclorotiazida (4,1%), mientras que la incidencia con inhibidores de la ECA fue del 8,8%.

En los pacientes hipertensos no diabéticos con proteinuria, la administración de Losartán Potásico reduce considerablemente esta proteinuria, la excreción fraccional de albúmina y la IgG.

Losartán mantiene el índice de filtración glomerular y reduce la fracción de filtración. En general, Losartán provoca un descenso del ácido úrico sérico (generalmente < 0,4 mg/dl) que persiste en el tratamiento crónico.

Losartán no tiene efectos reflejos autonómicos ni un efecto sostenido sobre la noradrenalina plasmática. En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, dosis de Losartán de 25 y 50 mg producen efectos hemodinámicos y neurohormonales positivos caracterizados por un aumento del índice cardíaco y descensos en la presión de enclavamiento capilar pulmonar, en la resistencia vascular sistémica, en la presión arterial sistémica media y en la frecuencia cardíaca y una disminución en los niveles de aldosterona y noradrenalina circulantes, respectivamente. La aparición de hipotensión se relacionó con la dosis en estos pacientes con insuficiencia cardíaca.

La supresión de Losartán en pacientes hipertensos no produce un rebote brusco de la presión arterial. A pesar del descenso importante de la presión arterial, Losartán no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia cardíaca.

Losartán es tan eficaz en hombres como en mujeres, y tanto en los hipertensos más jóvenes (menores de 65 años) como en los mayores.

En pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda Losartán ha demostrado reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

#### ***Hidroclorotiazida***

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce completamente el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas actúan sobre el mecanismo tubular renal de reabsorción de electrolitos, directamente aumentando la excreción de sodio y de cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. Por su acción diurética Hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y aumenta la excreción de aldosterona, produciendo consecuentemente aumento del potasio y bicarbonato en orina y descenso del potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II y, por lo tanto, la coadministración de un antagonista de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos. Después de la administración oral, la diuresis empieza a las 2 horas, alcanza el máximo en

unas 4 horas, con una duración de 6 a 12 horas. El efecto antihipertensivo persiste hasta durante 24 horas.

#### *Propiedades farmacodinámicas*

Cáncer de piel no-melanoma (CPNM): con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre Hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) y 8.629 casos de carcinoma de células escamosas (CCE) equiparados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de Hidroclorotiazida ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció a una Odds Ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a Hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se parearon con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (aproximadamente 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (aproximadamente 100.000 mg) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

#### **Farmacocinética**

##### ***Losartán***

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 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. La administración concomitantemente con una comida estándar no produce efectos clínicamente relevantes sobre el perfil de concentración plasmática de Losartán.

Tanto Losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en más del 99%. El volumen de distribución de Losartán es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que Losartán atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica.

Aproximadamente el 14% de una dosis de Losartán administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral e intravenosa de Losartán Potásico marcado con C14, la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a Losartán y a su metabolito activo. En alrededor del 1% de los sujetos estudiados se observa una transformación mínima de Losartán en su metabolito activo. Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos incluidos dos metabolitos importantes formados por hidroxilación de la cadena lateral butilo y un metabolito menor, un glucurónido N-2 tetrazol.

El aclaramiento plasmático de Losartán y de su metabolito activo es de aproximadamente 600 y 50 ml/min, respectivamente y el *clearance* renal es de 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra Losartán por vía oral, alrededor del 4% de la dosis se elimina sin modificar en la orina, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de Losartán y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de Losartán Potásico de hasta 200 mg.

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas de Losartán y de su metabolito activo descienden exponencialmente, con una vida media terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de una dosis de 100 mg una vez al día, ni Losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Tanto la excreción biliar como la urinaria contribuyen a la eliminación de Losartán y de sus metabolitos. En el hombre, tras una dosis oral de Losartán marcado con C14, aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de Losartán marcado con C14 en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50% en las heces.

#### ***Hidroclorotiazida***

Se absorbe en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad oral la cual varía según los sujetos entre el 65% al 80%. Luego de la administración oral, las concentraciones máximas se alcanzan aproximadamente al cabo de 1-3 horas. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la barrera hematoencefálica, y se excreta en la leche materna. Hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina rápidamente por el riñón. Cuando las concentraciones plasmáticas se controlan durante al menos 24 horas, se observa que la vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis oral se elimina sin modificar en 24 horas.

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Insuficiencia renal***

Las concentraciones plasmáticas de Losartán no se modifican en pacientes con *clearance* de creatinina superior a 10 ml/min. Ni Losartán ni su metabolito activo pueden ser eliminados por hemodiálisis. En pacientes con insuficiencia renal la velocidad de eliminación de Hidroclorotiazida está reducida. En pacientes con un *clearance* de creatinina de 90 ml/min la vida media de eliminación de Hidroclorotiazida aumenta. La vida media de eliminación en pacientes funcionalmente anéfricos es de alrededor de 34 horas. No se ha determinado el efecto de la hemodiálisis en la eliminación de la Hidroclorotiazida.

##### ***Insuficiencia hepática***

Tras la administración oral a pacientes con cirrosis hepática leve a moderada inducida por el alcohol las concentraciones plasmáticas de Losartán y de su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que las observadas en voluntarios varones jóvenes.

##### ***Pacientes de edad avanzada***

Las concentraciones plasmáticas de Losartán y de su metabolito activo y la absorción de Hidroclorotiazida, observadas en ancianos hipertensos, no son significativamente diferentes de las observadas en jóvenes hipertensos.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinogénico. El potencial tóxico de la combinación de Losartán / Hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad crónica de hasta 6 meses de duración en ratas y perros tras la administración oral, y los cambios observados en estos estudios con la combinación se produjeron principalmente por el componente Losartán. La administración de la combinación Losartán / Hidroclorotiazida produjo un descenso en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en el nitrógeno ureico en plasma, un descenso en el peso del corazón (sin relación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones en la membrana mucosa, úlceras, erosiones, hemorragias). No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos tratados con la combinación Losartán / Hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, evidenciada por un ligero aumento en las costillas supernumerarias de la generación F1, cuando las hembras eran tratadas antes y durante la gestación. Como se ha observado en estudios con Losartán solo, cuando las ratas preñadas eran tratadas con la combinación Losartán / Hidroclorotiazida durante la gestación

y/o la lactancia, se produjeron reacciones adversas fetales y neonatales, incluyendo toxicidad renal y muerte fetal.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente.

#### **Hipertensión arterial**

**Presimax D-Presimax D 100** no está indicado como tratamiento inicial de la hipertensión arterial, excepto en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con Losartán Potásico o Hidroclorotiazida como monoterapia. Si bien se recomienda efectuar el ajuste de dosis con los componentes individuales (Losartán e Hidroclorotiazida), cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la asociación fija en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente.

La dosis habitual de comienzo y mantenimiento es de 50 mg de Losartán / 12,5 mg de Hidroclorotiazida (1 comprimido de **Presimax D** ó 1/2 comprimido de **Presimax D 100**) una vez al día. Para los pacientes que no respondan adecuadamente a esta dosis, la misma puede aumentarse a 100 mg de Losartán / 25 mg de Hidroclorotiazida (1 comprimido de **Presimax D 100** o 2 comprimidos de **Presimax D**) una vez al día. La dosis máxima es de 100 mg de Losartán / 25 mg de Hidroclorotiazida una vez al día. En general, el efecto antihipertensivo se alcanza a las tres o cuatro semanas del comienzo del tratamiento.

#### **Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda**

La dosis de inicio habitual es de 50 mg de Losartán una vez al día. Si no se alcanzan los objetivos de reducción de la presión arterial, puede elevarse la dosis de tratamiento, usando una combinación de Losartán 50 mg y una dosis baja (12,5 mg) de Hidroclorotiazida (1 comprimido recubierto de **Presimax D** ó 1/2 comprimido de **Presimax D 100**) una vez al día. Si fuera necesario puede incrementarse la dosis a 100 mg de Losartán / 25 mg de Hidroclorotiazida (1 comprimido de **Presimax D 100** o 2 comprimidos de **Presimax D**) una vez al día.

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Insuficiencia renal y pacientes sometidos a hemodiálisis***

No se requiere un ajuste en la dosis inicial en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina 30-50 ml/min). No se recomienda el uso de la asociación Losartán / Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) o en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Farmacocinética").

##### ***Depleción del volumen intravascular***

Debe corregirse la depleción de volumen y/o de sodio antes de la administración de **Presimax D-Presimax D 100**.

##### ***Insuficiencia hepática***

Losartán / Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "CONTRAINDICACIONES").

##### ***Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)***

Normalmente no es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

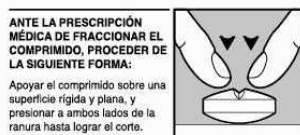
##### ***Uso en niños y adolescentes (< 18 años)***

No hay experiencia en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se debe administrar Losartán / Hidroclorotiazida a esta población.

#### **Modo de administración**

**Presimax D-Presimax D 100** se puede administrar con otros antihipertensivos. Los comprimidos recubiertos de **Presimax D-Presimax D 100** deben tragarse con agua, pudiéndose administrar con o sin alimentos.

**Formas de fraccionar los comprimidos de PRESIMAX D 100**



**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al Losartán, Hidroclorotiazida, sustancias derivadas de las sulfonamidas o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Insuficiencia hepática severa; colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática / gota.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- Insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) o anuria.

El uso concomitante de Losartán / Hidroclorotiazida con medicamentos que contengan aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m2).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Embarazo**

**No se debe iniciar el tratamiento con Losartán / Hidroclorotiazida durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con Losartán / Hidroclorotiazida se considere esencial, las pacientes que estén planificando estar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con Losartán / Hidroclorotiazida debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver “CONTRAINDICACIONES” y “Fertilidad, embarazo y lactancia”).**

**Angioedema**

Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (edema facial, de labios, garganta y/o lengua) (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

**Hipotensión y depleción del volumen intravascular**

En los pacientes con depleción de volumen y/o de sodio debido a dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, puede producirse hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un aumento de la misma. Estos cuadros deben corregirse antes de iniciar la administración de Losartán / Hidroclorotiazida (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Como con todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Debe observarse en los pacientes la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, por ejemplo depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden presentarse durante vómitos o diarrea intercurrentes. En estos pacientes, deberá realizarse a intervalos adecuados

la determinación periódica de los electrolitos séricos. Asimismo, se puede producir hiponatremia dilucional en pacientes con edema en climas calurosos.

#### **Alteración del equilibrio electrolítico**

Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes y deben ser solucionadas antes de iniciar el tratamiento con Losartán / Hidroclorotiazida. Por lo tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como el *clearance* de creatinina, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y un *clearance* de creatinina entre 30 y 50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de Losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio (ver “Interacciones medicamentosas”).

#### **Insuficiencia hepática**

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de Losartán en pacientes cirróticos, Losartán / Hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve a moderada. No existe experiencia terapéutica con Losartán en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, Losartán / Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que puede causar colestasis intrahepática así como alteraciones menores del equilibrio hidroelectrolítico, las cuales pueden precipitar un coma hepático.

#### **Insuficiencia renal**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado con Losartán casos de alteraciones en la función renal, incluida insuficiencia renal (en particular, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal pre-existente). Al igual que con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de los niveles de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles después de interrumpir el tratamiento. Losartán debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

#### **Trasplante renal**

No hay experiencia con Losartán en pacientes con trasplante renal reciente.

#### **Hiperaldosteronismo primario**

Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Losartán / Hidroclorotiazida en estos pacientes.

#### **Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular**

Al igual que con cualquier antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica o enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

#### **Insuficiencia cardíaca**

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe, al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, un riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).



No hay suficiente experiencia clínica con Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA) ni en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, Losartán debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes.

**Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva**

Como sucede con otros vasodilatadores, se debe tener especial precaución en pacientes que tengan estenosis aórtica o mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

**Diferencias étnicas**

Al igual que con los inhibidores de la ECA, se ha observado que Losartán y los antagonistas de la angiotensina II, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no lo son. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Los beneficios de Losartán sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en comparación a atenolol no se aplican a los pacientes de raza negra con hipertensión e insuficiencia ventricular izquierda aunque ambos regímenes disminuyeron efectivamente la presión arterial en pacientes de raza negra.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética (ver “CONTRAINDICACIONES”).

**Efectos metabólicos y endócrinos**

El tratamiento con tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los hipoglucemiantes, incluida la insulina (ver “Interacciones medicamentosas”). Durante el tratamiento con tiazidas puede llegar a manifestarse una diabetes latente.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y pueden causar elevaciones intermitentes y leves del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo oculto. Antes de realizar pruebas de la función paratiroidea deberán suspenderse las tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede asociarse con aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos.

El tratamiento tiazídico puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Dado que Losartán disminuye el ácido úrico, Losartán en combinación con Hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

**Cáncer de piel no-melanoma**

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas

crecientes de Hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de Hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer de piel no-melanoma.

Se debe informar a los pacientes tratados con Hidroclorotiazida del riesgo de cáncer de piel no-melanoma y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se debe indicar a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluyendo análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de Hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cáncer de piel no-melanoma (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

#### **Otros**

En pacientes tratados con tiazidas, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Asimismo, con el uso de tiazidas se ha observado exacerbación o activación del *lupus* eritematoso sistémico.

#### **Interacciones medicamentosas**

##### **Losartán**

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxílico. Se ha informado que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50% y que el tratamiento concomitante con Losartán y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produce una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición cuando se administró Losartán en combinación con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que inhiben la ECA o los efectos de la angiotensina II, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, pueden provocar aumentos de los niveles plasmáticos de potasio. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con estos medicamentos (ver “Alteración del equilibrio electrolítico”).

Al igual que ocurre con otros fármacos que afectan la excreción de sodio, la excreción de litio puede reducirse. Por lo tanto, deben controlarse estrechamente las concentraciones séricas de litio si se coadministran con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias u otros AINE no selectivos, puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. Adicionalmente, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINE puede conducir a una elevación del riesgo de empeoramiento de la función renal (generalmente reversible), incluyendo posible fallo renal agudo y aumento de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes con función renal reducida pre-existente. Esta combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada, y los pacientes deberán ser adecuadamente hidratados, controlando su función renal inmediatamente luego del inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA,

antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver “Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA]” y “CONTRAINDICACIONES”).

El uso concomitante con medicamentos que inducen hipotensión, como efecto principal o adverso, como los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina puede aumentar el riesgo de hipotensión, por lo cual deben administrarse con precaución.

#### **Hidroclorotiazida**

Cuando se administran simultáneamente, los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

*Otros antihipertensivos:* dado que pueden producir una reducción excesiva de la presión arterial por efecto aditivo.

*Alcohol, barbitúricos o narcóticos:* pueden potenciar la hipotensión ortostática.

*Antidiabéticos (tanto orales como insulinas):* el tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

*Metformina:* debe usarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible fallo en la función renal asociado a Hidroclorotiazida.

*Colestiramina y colestipol:* la absorción de Hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. Con dosis únicas colestiramina o colestipol se unen a la Hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tubo digestivo hasta en un 85 y 43 %, respectivamente.

*Glucósidos digitálicos:* las tiazidas inducen hipopotasemia o hipomagnesemia con lo cual pueden favorecer la aparición de arritmias inducidas por los digitálicos.

*Aminas presoras (por ej. noradrenalina):* los efectos presores de las aminas pueden disminuir al administrarse concomitantemente con Hidroclorotiazida, aunque no suficiente para excluir su empleo.

*Relajantes musculares (por ej. tubocurarina):* el efecto de los relajantes musculares se puede potenciar con la administración de Hidroclorotiazida.

*Litio:* los diuréticos como Hidroclorotiazida reducen el *clearance* renal de litio aumentando el riesgo de toxicidad por este fármaco, por lo cual no se recomienda su uso concomitante.

*Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y allopurinol):* puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos, debido a que Hidroclorotiazida puede elevar la concentración plasmática de ácido úrico. Pueden ser necesarios aumentos de la dosis de probenecid o de sulfinpirazona. La coadministración de tiazidas y allopurinol puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a este último.

*Ciclosporina:* el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones como gota.

*Sales de calcio:* los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en plasma por disminución de su excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, los niveles plasmáticos de los mismos deben ser monitoreados y se deberá ajustar la dosis en caso necesario.

*Salicilatos:* en caso de administrar dosis altas de salicilatos, Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los mismos sobre el sistema nervioso central.

*Medicamentos susceptibles a alteraciones del potasio sérico:* se recomienda el control periódico mediante medición del potasio sérico y realización de electrocardiogramas cuando Hidroclorotiazida se administre concomitantemente con medicamentos cuya toxicidad puede verse incrementada en casos de hiperpotasemia (por ej. glucósidos digitálicos y

antiarrítmicos) así como con los siguientes medicamentos que inducen *torsades de pointes* (incluyendo algunos antiarrítmicos):

- Antiarrítmicos de la clase Ia (por ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de la clase III (por ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

*Anticolinérgicos* (por ej. *atropina, biperideno*): estos fármacos pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos por disminución de la motilidad intestinal y el vaciamiento gástrico.

*Carbamazepina*: incrementa el riesgo de hiponatremia asintomática. Se requiere control clínico periódico.

*Medio de contraste de yodo*: en caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos con yodo. Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración de medios de contrastes yodados.

*Anfotericina B (parenteral), corticoesteroides, ACTH o laxantes estimulantes*: la Hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente la hipopotasemia, cuando se administra concomitantemente con estos fármacos.

*Agentes citotóxicos* (por ej. *ciclofosfamida, metotrexato*): las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar su efecto mielosupresor.

*Metildopa*: ha habido informes aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de Hidroclorotiazida y metildopa.

*Interacciones con las pruebas de laboratorio*: debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea.

#### **Pacientes con intolerancia a la lactosa**

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***Embarazo***

*Losartán*:

No se recomienda el uso de Losartán, ni de ningún otro antagonista del receptor de angiotensina II (ARAII), durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso de ARA II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la angiotensina II, los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con Losartán se considere esencial, las pacientes que estén planificando estar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con Losartán debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición a ARAII durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (disfunción renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver “ Datos preclínicos de seguridad”). Si la exposición a ARAII se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda evaluar la función renal y el cráneo por ecografía. Además, se deberá vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con ARAII por si se produjera hipotensión.

#### *Hidroclorotiazida:*

Hay limitada experiencia respecto del uso de Hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. En base al mecanismo de acción farmacológico de Hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentario-fetal y puede producir efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse Hidroclorotiazida para el tratamiento del edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe administrarse en mujeres embarazadas con hipertensión esencial excepto en raras situaciones en las que no pueda utilizarse otro tratamiento.

#### **Lactancia**

Se desconoce si Losartán se elimina en la leche humana. Sin embargo, se excreta en la leche de ratas lactantes. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas a altas dosis pueden provocar una intensa diuresis e inhibir consecuentemente la secreción de leche. No se recomienda el uso de Losartán / Hidroclorotiazida durante la lactancia dado que existe la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante. Son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro. Deberá decidirse si se discontinúa la lactancia materna o se deja de tomar el medicamento teniendo en cuenta la importancia de este último para la madre.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias**

No hay información de los efectos de Losartán / Hidroclorotiazida 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 mareos o somnolencia, en particular al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En ensayos clínicos con la asociación de Losartán Potásico e Hidroclorotiazida, no se han observado reacciones adversas características de esta combinación de fármacos. Las reacciones adversas se han limitado a las comunicadas previamente con ambos fármacos individuales.

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa comunicada como relacionada con el fármaco que se produjo con una incidencia mayor que con placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con Losartán e Hidroclorotiazida. En un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia

ventricular izquierda, con Losartán, frecuentemente en combinación con Hidroclorotiazida las reacciones adversas más comunes fueron mareos, astenia / fatiga y vértigo. Adicionalmente, se han descrito con una frecuencia rara reacciones adversas comunicadas posteriormente al inicio de la comercialización de esta asociación tales como:

**Trastornos hepato biliares:** hepatitis.

**Exploraciones complementarias:** hiperpotasemia, elevación de la enzima alanina aminotransferasa (ALT).

Las siguientes son reacciones adversas que se han observado con uno de los componentes individuales y pueden ser posibles reacciones adversas con Losartán Potásico / Hidroclorotiazida:

**Losartán**

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para Losartán en ensayos clínicos y en la experiencia posterior al inicio de la comercialización:

| <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>            | <b>Reacción adversa</b>  | <b>Frecuencia</b>      |
|--|--|------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> | Anemia, púrpura de Schönlein Henoch, equimosis, hemólisis.   | Poco frecuentes        |
|  | Trombocitopenia.   | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>             | Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo hinchazón de la laringe y glotis que causa obstrucción de la vía aérea y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado cuando se administraron en combinación otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA. | Raras                  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    | Anorexia, gota.  | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                        | Insomnio.  | Frecuentes             |
|  | Ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria.  | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 | Cefalea, mareos.   | Frecuentes             |
|  | Nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope.   | Poco frecuentes        |
|  | Disgeusia.   | Frecuencia no conocida |

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>Trastornos oculares</b>                                    | Visión borrosa, picazón en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual.  | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                    | Vértigo, <i>tinnitus</i> .   | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                   | Hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, evento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación auricular, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular). | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  | Vasculitis.  | Poco frecuentes        |
|   | Efectos ortostáticos relacionados con la dosis.  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    | Tos, infección de las vías respiratorias altas, congestión nasal, sinusitis, trastorno del seno.   | Frecuentes             |
|   | Molestias en la faringe, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria.  | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          | Dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia-  | Frecuentes             |
|   | Constipación, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos, constipación crónica.  | Poco frecuente         |
|   | Pancreatitis.  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                              | Anomalías en la función hepática.  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          | Alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubefacción, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, urticaria, sudoración.   | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> | Calambre muscular, dolor de espalda, dolor en la pierna, mialgia.  | Frecuentes             |
|   | Dolor en el brazo, hinchazón de la articulación, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor en el hombro, rigidez, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular.   | Poco frecuentes        |

|  |  |                        |
|--|--|------------------------|
|  | Rabdomiólisis.   | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    | Disfunción renal, insuficiencia Renal.   | Frecuentes             |
|  | Nicturia, aumento de la frecuencia urinaria, infección urinaria.               | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                   | Disminución de la libido, disfunción eréctil / impotencia.                     | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> | Astenia, fatiga, dolor en el pecho.  | Frecuentes             |
|  | Edema facial, edema, fiebre.   | Poco frecuentes        |
|  | Síntomas parecidos a la gripe, malestar.                                       | Frecuencia no conocida |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     | Hiperpotasemia, leve reducción del hematocrito y la hemoglobina, hipoglucemia. | Frecuentes             |
|  | Leve aumento de los niveles séricos de urea y creatinina.                      | Poco frecuentes        |
|  | Aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina.                             | Muy raras              |
|  | Hiponatremia.  | Frecuencia no conocida |

#### ***Hidroclorotiazida***

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para Hidroclorotiazida en ensayos clínicos y en la experiencia posterior al inicio de la comercialización:

| <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>                | <b>Reacción adversa</b>  | <b>Frecuencia</b> |
|--|--|-------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>     | Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia. | Poco frecuentes   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                 | Reacción anafiláctica.   | Raras             |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>        | Anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia.                       | Poco frecuentes   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                            | Insomnio.  | Poco frecuentes   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                     | Cefalea.   | Frecuentes        |
| <b>Trastornos oculares</b>                                 | Visión borrosa transitoria, xantopsia.   | Poco frecuentes   |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               | Angéftis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea).                                    | Poco frecuentes   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> | Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar.                               | Poco frecuentes   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       | Sialoadenitis, calambres, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, constipación. | Poco frecuentes   |



|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>  | Ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis.                                  | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                  | Fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica.                           | Poco frecuentes        |
|   | <i>Lupus</i> eritematoso cutáneo.  | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                         | Calambres musculares.  | Poco frecuentes        |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>   | Glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal.            | Poco frecuentes        |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b> | Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas). | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>              | Fiebre, mareos.  | Poco frecuentes        |

#### **Descripción de determinadas reacciones adversas**

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre Hidroclorotiazida y el cáncer de piel no-melanoma (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Losartán / Hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse la administración de Losartán / Hidroclorotiazida y observar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas son la provocación del vómito si la ingestión es reciente y la corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión por los procedimientos habituales.

##### ***Losartán***

En relación a la sobredosis en humanos, los datos disponibles son limitados. La manifestación más probable de sobredosis es hipotensión y taquicardia; se puede producir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, se debe suministrar tratamiento de soporte. Ni Losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

##### ***Hidroclorotiazida***

Los signos y síntomas observados con más frecuencia son los producidos por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas. No ha sido establecido el grado en que Hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

## **PRESENTACIONES**

**Presimax D:** Envases conteniendo 30, 90, 100, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con PRD y el logo Bagó, color amarillo anaranjado claro, siendo las últimas dos presentaciones para Uso Hospitalario.

**Presimax D 100:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos ranurados, color amarillo anaranjado claro, siendo las últimas dos presentaciones para Uso Hospitalario.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, PRESIMAX D-PRESIMAX D 100 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 45.208.  
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Dispo. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



*Ética al servicio de la salud*

### **LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.