



LODESTAR ZID®

Tabletas Losartán/Hidroclorotiazida

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada Tableta recubierta contiene:

Losartán potásico 50 y 100 mg

Hidroclorotiazida..... 12.5 y 25 mg

Excipiente, c. b. p. 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

LODESTAR ZID® está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial de pacientes en los que esté indicada la terapia combinada. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes hipersensibles a cualquier componente de la fórmula. Pacientes con anuria. Pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos. Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES:

Adminístrese con precaución en pacientes con Hipersensibilidad (Angioedema). En pacientes con deterioro hepático o renal intenso [depuración de la creatinina ≤ 30 ml/min] no se recomienda su uso. Losartán: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles se han reportado cambios en la función renal, que incluyen insuficiencia renal; estos cambios se pueden revertir al suspender la terapia. Se han reportado con losartán en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único aumento de la urea sanguínea y la creatinina sérica que pueden ser revertidos después de discontinuar la terapia. Hidroclorotiazida: Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar síntomas de hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia) que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito intercurrentes. En esos casos se deben monitorear periódicamente los electrolitos séricos. Efectos metabólicos y endocrinológicos: Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa, por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia intensa puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender la administración de tiazidas antes de realizar pruebas de la función paratiroidea. La terapia con tiazidas puede estar asociada con aumentos de las concentraciones de lípidos (colesterol y de triglicéridos), y en ciertos pacientes puede precipitar hiperuricemia y/o gota. El losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida disminuye la hiperuricemia inducida por el diurético.



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.

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

Uso en pacientes de edad avanzada: No se han reportado en estudios clínicos diferencias clínicamente significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de losartán/hidroclorotiazida entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y otros más jóvenes (< 65 años)

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Losartán: Embarazo: Cuando se usan durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto. Si la paciente se embaraza, se debe suspender la administración de losartán lo más pronto posible. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto aumenta si losartán se administra durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo. Madres lactantes: Debido al riesgo de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o no se administra el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre. **Hidroclorotiazida:** Embarazo: 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 ésta. Madres lactantes: Las tiazidas aparecen en la leche humana. Debido a la posibilidad de efectos adversos en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o se deja de administrar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

En general, el tratamiento con losartán potásico e hidroclorotiazida fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido leves y pasajeras y no ha sido necesario suspender el tratamiento. Eventos adversos reportados en pacientes con hipertensión esencial: mareo en 1% o más de los pacientes tratados con losartán potásico/hidroclorotiazida. En pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán, fue generalmente bien tolerado, los efectos adversos más comunes fueron: mareo, astenia/fatiga y vértigo. Después de su lanzamiento al mercado se han reportado: Hipersensibilidad, casos raros de reacciones anafilácticas, edema angioneurótico incluyendo tumefacción de la laringe y glotis, provocando obstrucción de la vía aérea y/o tumefacción de la cara, los labios, faringe y/o la lengua en pacientes tratados con losartán, algunos de los cuales ya habían experimentado angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. Raramente se ha reportado con losartán vasculitis, incluyendo púrpura de Schönlein-Henoch; Gastrointestinal: Se ha reportado raramente hepatitis en pacientes tratados con losartán; diarrea; Respiratorias: Se ha reportado tos con el losartán; Piel: Urticaria



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Losartán: En estudios clínicos de farmacocinética no se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Se ha reportado que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las implicaciones clínicas de esta interacción. Como ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal pueden incrementar el potasio sérico. Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2 (inhibidores de COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. Por ello, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de angiotensina II puede ser atenuado por los AINEs, incluyendo los inhibidores de COX-2. En algunos pacientes con función renal comprometida que están siendo tratados con AINEs, incluyendo inhibidores de COX-2, la coadministración de antagonistas de angiotensina II puede resultar en un mayor deterioro de la función renal. Estos efectos son usualmente reversibles. Hidroclorotiazida: Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se emplean al mismo tiempo que éstos: Alcohol, barbitúricos o narcóticos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática. Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina): Puede ser necesario ajustar la dosificación del antidiabético. Otros antihipertensivos: Efecto aditivo. Resinas de colestiramina y de colestipol: La absorción de la hidroclorotiazida disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico. 659-T-001 Dosis únicas de colestiramina o colestipol fijan la hidroclorotiazida y reducen su absorción gastrointestinal hasta 85% y 43%, respectivamente. Corticosteroides, ACTH: Aumento 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 para impedir su uso. Relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina): Puede aumentar la sensibilidad al relajante muscular. Litio: Los diuréticos disminuyen la depuración renal del litio y aumentan mucho el riesgo de toxicidad de éste, por lo que no se recomienda su uso concomitante. Antiinflamatorios no esteroides, incluyendo inhibidores de COX-2: En algunos pacientes, la coadministración de un antiinflamatorio no esteroideo, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2, puede disminuir los efectos diurético, - natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Carcinogenicidad: Losartán: En estudios realizados en animales el losartán potásico y su metabolito no reportaron carcinogenicidad cuando se administró a ratas durante 105 semanas y a ratones durante 92 semanas a las dosificaciones máximas toleradas, ni cuando fue administrado a 270 y 150 veces mayores en las ratas y 45 y 27 veces mayores en los ratones que en los humanos tratados con 50 mg diarios de losartán. Hidroclorotiazida: Estudios de dos años en ratones y ratas no revelaron ningún indicio de potencial carcinógeno de la hidroclorotiazida en los ratones hembras ni en las ratas machos o hembras. Sin embargo, esos estudios revelaron signos dudosos de carcinogenicidad hepática en los ratones machos.



Mutagenicidad: En estudios realizados la combinación de Losartán/hidroclorotiazida fue negativa en los ensayos de mutagénesis microbiana de Ames y de mutagénesis en células pulmonares de hámster chino V-79. Además, no hubo ningún signo de genotoxicidad directa en los ensayos in vitro de elución alcalina en hepatocitos de rata y de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino a las concentraciones no citotóxicas. Losartán potásico y su metabolito activo: no mostraron ningún indicio de genotoxicidad en los ensayos de mutagénesis microbiana, de elución alcalina in vitro y de aberración cromosómica in vitro. Hidroclorotiazida: No fue genotóxica in vitro en la prueba de mutagenicidad de Ames y en la prueba de aberraciones cromosómicas, ni in vivo en pruebas con cromosomas de células germinales, cromosomas de médula ósea y el gen de Drosophila de carácter letal recesivo ligado al sexo. Se obtuvieron resultados positivos sólo en el ensayo in vitro de intercambio de cromátides hermanas (clastogenicidad) y en el ensayo con células de linfoma de ratón (mutagenicidad) usando concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1,300 µg/ml, y en el ensayo de no disyunción en *Aspergillus nidulans* a una concentración no especificada.

Reproducción: Losartán/hidroclorotiazida: En estudios preclínicos la administración combinada no tuvo ningún efecto sobre la conducta reproductiva. Sin embargo, en las ratas hembras la coadministración de 10 mg/kg/día de losartán potásico y 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida indujo una disminución pequeña, pero estadísticamente significativa, de los índices de fecundidad y fertilidad. Losartán: El losartán potásico no afectó la fertilidad ni la conducta reproductiva en estudios realizados ratas machos y hembras que recibieron dosificaciones orales de hasta unos 150 y 300 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosificaciones producen exposiciones sistémicas al losartán y a su metabolito farmacológicamente activo aproximadamente 150/125 veces mayores en las ratas machos y 300/170 veces mayores en las ratas hembras que las obtenidas en el hombre con la dosis diaria recomendada. Hidroclorotiazida: No tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad en estudios en los animales que se les administraron antes de la concepción y durante la gestación.

Desarrollo: Losartán/hidroclorotiazida: En estudios hechos en ratas se observó toxicidad fetal, manifestada por un ligero aumento de las costillas supernumerarias en la generación F1, cuando las hembras recibieron la combinación antes de la gestación y durante ella. Como en los estudios con losartán solo, también hubo efectos adversos fetales y neonatales, incluyendo menor peso corporal y toxicidad renal, cuando se administró a las ratas embarazadas la combinación losartán potásico/hidroclorotiazida durante la gestación avanzada y/o la lactancia. 659-T-001 Losartán: Tiene efectos adversos en los fetos y las crías de las ratas, que incluyen: menor peso corporal, mortalidad y/o toxicidad renal. Además, se encontraron concentraciones significativas de losartán y de su metabolito activo en la leche de las ratas. Basándose en los datos farmacocinéticos, esos resultados son atribuidos a la exposición al medicamento durante la gestación avanzada y la lactancia. Hidroclorotiazida: Los estudios de reproducción efectuados en animales (conejos, ratones y ratas) a dosis 50 veces mayores que la máxima empleada en humanos no revelaron ninguna anormalidad externa en los fetos causada por la hidroclorotiazida. Ni con la administración de aproximadamente 2 a 3 veces la dosificación máxima recomendada en humanos no alteró la fertilidad ni provocó anomalías en las crías

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

LODESTAR ZID® se puede administrar con otros agentes antihipertensivos y con o sin alimentos. Hipertensión: La dosificación inicial y de mantenimiento: 1 tableta (losartán 50 mg/ hidroclorotiazida 12.5 mg) una vez al día.



Para los pacientes que no responden adecuadamente a losartán 50 mg e hidroclorotiazida 12.5 mg, se puede incrementar la dosis a 1 tableta (losartán 100 mg /hidroclorotiazida 25 mg) una vez al día. La dosificación máxima recomendada es: 1 tableta de 100/25 mg una vez al día. Generalmente, la respuesta antihipertensiva se alcanza a las tres semanas siguientes de iniciada la terapia. LODESTAR ZID® 100/25 mg se puede usar para pacientes cuya dosis de Lortan® se ajustó a 100 mg y requieren un control adicional de la presión arterial. Hipertensión severa (PAD en posición sedente ≥ 110 mmHg): La dosis de inicio es: 1 tableta de 50/12.5 mg una vez al día. Para los pacientes que no responden adecuadamente a esta dosis después de 2 a 4 semanas de terapia, la dosis se puede incrementar a: 1 tableta de 100/ 25 mg una vez al día. La dosis máxima es de 1 tableta de 100/ 25 mg una vez al día. No se debe administrar LODESTAR ZID® a pacientes con disminución del volumen intravascular (por ejemplo, los tratados con dosis altas de diuréticos), ni a pacientes con deterioro renal intenso (depuración de la creatinina ≤ 30 ml/min) o con deterioro hepático. No es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación de LODESTAR ZID® (losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12.5 mg) en pacientes de edad avanzada. LODESTAR ZID® de 100/25 mg no debe ser usado como tratamiento inicial en pacientes de edad avanzada. Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda: Dosis inicial usual es de: 50 mg de losartán una vez al día. Si la presión arterial no se logra estabilizar con losartán 50 mg, el tratamiento debe ajustarse utilizando una combinación de 50/12.5 mg y, si fuera necesario, la dosis debe aumentarse a 100/12.5 mg una vez al día. Si aún fuera necesario, la dosis debe incrementarse a 100/25 mg una vez al día. LODESTAR ZID® 50/12.5 mg y 100/25 mg son formulaciones viables en pacientes que pueden ser tratados con esta combinación.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No existen reportes sobre el tratamiento de la sobredosificación de la combinación. El tratamiento es sintomático y de sostén. Losartán: Existen datos limitados relativos a la sobredosificación en seres humanos. Las manifestaciones probables serían hipotensión y taquicardia; posiblemente bradicardia por estimulación vagal. Si ocurre hipotensión sintomática, se debe establecer tratamiento de sostén. Ni el losartán ni su metabolito activo se pueden extraer por hemodiálisis. Hidroclorotiazida: El cuadro clínico más común de la sobredosificación son: pérdida de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación provocada de la diuresis excesiva. Si el paciente también ha recibido digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas. No se ha determinado el grado en que la hemodiálisis extrae la hidroclorotiazida.

PRESENTACIONES: Caja con 30 tabletas de 50/12.5 mg y 100/25 mg.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use durante el embarazo ni la lactancia. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx ó farmacovigilancia@liomont.com.mx

Hecho en México, por: LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C. V.

Adolfo López Mateos No. 68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000 Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F.
México

® Marca registrada Reg. Núm. 351M2008 SSA IV