



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8321

BUENOS AIRES, 11 DE DICIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000427-13-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma DENVER FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8321

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
RONMAT

DISPOSICIÓN N° 8321

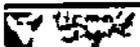
medicinal de nombre comercial TACICUL D y nombre/s genérico/s HIDROCLOROTIAZIDA - LOSARTAN POTASICO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 13/05/2014 17:14:49, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 13/05/2014 17:14:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 06/12/2013 14:35:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 01/09/2014 12:21:20.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8321

presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000427-13-9



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TACICUL® D
LOSARTAN POTÁSICO 50 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, y comuníquelo a la Unidad de Farmacovigilancia de Denver Farma de acuerdo a las instrucciones al pie de este prospecto, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. Que contiene TACICUL® D

Cada comprimido recubierto de TACICUL® D contiene:

Losartán potásico.....50 mg

Hidroclorotiazida 12.5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Dióxido de silicio coloidal; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 6.000; Dióxido de titanio; Talco; Laca aluminica rojo allura; Laca aluminica de amarillo de quinoleína c.s.

2. Qué es TACICUL® D y cual es su uso

TACICUL® D es una combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina II (Losartán) y un diurético (Hidroclorotiazida). La angiotensina II es una sustancia producida en el organismo que se une a unos receptores presentes en los vasos sanguíneos, provocando que éstos se estrechen. Esto provoca un aumento de la presión arterial. Losartán impide la unión de la angiotensina II a estos receptores, lo que origina que los vasos sanguíneos se relajen, lo que a su vez disminuye la presión arterial.

Hidroclorotiazida hace que los riñones eliminen mayor cantidad de agua y sales. Esto también ayuda a reducir la presión arterial.

TACICUL® D está indicado para:

- el tratamiento de la hipertensión arterial esencial (presión arterial alta).
- reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con presión arterial alta y con problemas del corazón llamado hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Los pacientes de raza negra con este problema, deben tener en cuenta que TACICUL® D puede no funcionar para ellos (ver Advertencias y Precauciones: Uso en pacientes de raza negra con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo)

3. Qué consideraciones se deben tener en cuenta antes de empezar a tomar comprimidos TACICUL® D

No tome TACICUL® D

- si es alérgico a Losartán, a Hidroclorotiazida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si es alérgico a otras sustancias derivadas de las sulfamidas (p. ej. otras tiazidas, algunos antibacterianos como cotrimoxazol, pregunte a su médico si no está seguro)
- si tiene una insuficiencia hepática grave



DENVER FARMA

- si tiene niveles bajos de potasio o de sodio, o niveles altos de calcio que no pueden ser corregidos con el tratamiento
- si sufre de gota
- si está embarazada o planea quedar embarazada. Si Usted quedara embarazada mientras está tomando **TACICUL® D**, debe suspenderlo inmediatamente y comunicarse con su médico a la brevedad posible.
- si tiene una insuficiencia renal grave o sus riñones no producen orina

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar **TACICUL® D**.

Debe informar al médico si cree que está embarazada (o pudiera estarlo). No se recomienda el empleo de **TACICUL® D** durante el embarazo ya que puede causar graves daños a su bebé (ver Embarazo).

Es importante que informe a su médico antes de tomar **TACICUL® D**:

- si ha sufrido previamente hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- si toma diuréticos (medicamentos para orinar)
- si sigue una dieta con restricción de sal
- si tiene o ha tenido vómitos excesivos y/o diarrea
- si tiene insuficiencia cardíaca
- si la función de su hígado está alterada (No tome **TACICUL® D**)
- si tiene las arterias que llegan al riñón estrechas (estenosis de la arteria renal), si sólo tiene un riñón que funciona o si ha sufrido un trasplante de riñón recientemente
- si tiene estrechamiento de las arterias (ateroesclerosis), angina de pecho (dolor torácico debido a una mala función del corazón)
- si tiene estenosis de la válvula aórtica o mitral (estrechamiento de las válvulas del corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (una enfermedad que causa el engrosamiento del músculo cardíaco)
- si es diabético
- si ha tenido gota
- si tiene o ha tenido un trastorno alérgico, asma o un estado que cause dolor en la articulación, erupciones cutáneas y fiebre (lupus sistémico eritematoso)
- si tiene niveles altos de calcio o niveles bajos de potasio o si sigue una dieta baja en potasio
- si necesita que le pongan anestesia (incluso en el dentista) o antes de una cirugía, o si le van a hacer pruebas para determinar su función paratiroidea, En estos casos debe informar al médico o personal sanitario que está tomando los comprimidos de Losartán potásico e Hidroclorotiazida
- si tiene hiperaldosteronismo primario (un síndrome asociado con una elevada secreción de la hormona aldosterona por la glándula suprarrenal debido a una alteración de esta glándula).

Uso en pacientes de raza negra con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo:

En un estudio en pacientes con presión arterial elevada y engrosamiento de la cámara izquierda del corazón, Losartán potásico demostró disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular y ataque cardíaco, y ayudar a prolongar la vida de los pacientes. Sin embargo, en este estudio, estos beneficios no ocurrieron en pacientes de raza negra al compararse con otro medicamento antihipertensivo llamado atenolol.

Niños y adolescentes:

No hay experiencia con el uso de **TACICUL® D** en niños. Por tanto, no se debe administrar **TACICUL® D** a niños y adolescentes.

Tomar TACICUL® D con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Diuréticos como la Hidroclorotiazida contenida en **TACICUL® D** pueden interactuar con otros medicamentos.

Las preparaciones que contienen litio no deben tomarse con **TACICUL® D** sin que su médico realice un cuidadoso seguimiento.

Puede ser apropiado adoptar medidas especiales de precaución (p. ej. análisis de sangre) si toma suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio o medicamentos ahorradores





DENVER FARMA

de potasio, diuréticos (comprimidos para orinar), algunos laxantes, medicamentos para el tratamiento de la gota, medicamentos para controlar el ritmo del corazón o para la diabetes (medicamentos orales o insulinas).

También es importante que su médico sepa si está tomando:

- otros medicamentos para reducir su presión arterial
- corticosteroideos
- medicamentos para tratar el cáncer
- medicamentos para el dolor
- medicamentos para tratar infecciones producidas por hongos
- medicamentos para la artritis
- resinas utilizadas para el colesterol alto, como la colestiramina
- medicamentos que relajan los músculos
- comprimidos para dormir
- medicamentos opioides como la morfina
- "aminas presoras" como adrenalina u otros medicamentos del mismo grupo
- medicamentos orales para la diabetes o insulinas.

Por favor, al tomar **TACICUL® D**, informe a su médico cuando tiene planeado hacer un estudio en el que se utilice un medio de contraste con yodo.

Tomar TACICUL® D con alimentos y bebidas:

Se recomienda que no beba alcohol mientras toma estos comprimidos: el alcohol y los comprimidos de **TACICUL® D** pueden potenciar mutuamente sus efectos.

La sal en la dieta en cantidades excesivas puede contrarrestar el efecto de los comprimidos de **TACICUL® D**.

TACICUL® D puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

Debe informar al médico si cree que está embarazada o pudiera estarlo. Normalmente su médico le aconsejará que deje de tomar **TACICUL® D** antes de quedar embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará tomar otro medicamento distinto de **TACICUL® D**. No se recomienda **TACICUL® D** durante el embarazo y no debe tomarse si está embarazada ya que puede causar graves daños a su bebé.

Lactancia

Informe a su médico si está dando el pecho o está a punto de empezar a dar el pecho. No se recomienda **TACICUL® D** a madres que estén dando el pecho y su médico puede elegir otro tratamiento si usted desea dar el pecho.

Uso en pacientes ancianos:

TACICUL® D actúa con igual eficacia y es igualmente bien tolerado por la mayoría de los pacientes ancianos y jóvenes. La mayoría de los pacientes ancianos requieren la misma dosis que los pacientes más jóvenes.

Conducción y uso de máquinas:

Cuando empiece el tratamiento con este medicamento, no debe realizar tareas que puedan requerir especial atención (por ejemplo, conducir un automóvil o utilizar maquinaria peligrosa) hasta que sepa cómo tolera su medicamento.

TACICUL® D contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Uso en deportistas: este medicamento contiene Hidroclorotiazida que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4. Cómo tomar los comprimidos TACICUL® D

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento dadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico decidirá la dosis apropiada de **TACICUL® D**, dependiendo de su estado y de si está tomando otros medicamentos.



DENVER FARMA

Es importante seguir tomando **TACICUL® D** por el tiempo indicado por su médico para mantener un control constante de la presión arterial.

Presión arterial elevada

Para la mayoría de los pacientes con presión arterial alta, la dosis habitual es de 1 comprimido de **TACICUL® D** al día para controlar su presión arterial durante 24 horas. Si no se alcanzara un adecuado control de la presión arterial con esta dosis, su médico puede recomendarle aumentar la dosis a 2 comprimidos de **TACICUL® D** tomados juntos una única vez al día. La dosis máxima diaria es 2 comprimidos de **TACICUL® D** al día.

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con presión arterial alta y con problemas del corazón llamado hipertrofia ventricular izquierda

Su médico le indicará el tratamiento y la dosis adecuada para Usted, pudiendo modificarle la dosis si la reducción de la presión no es suficiente.

*Como actuar si olvidó tomar **TACICUL® D***

Tome **TACICUL® D** como se lo han recetado. Sin embargo, si olvida una dosis, no tome una dosis extra. Simplemente vuelva a su programa habitual.

5. ¿Qué pasa si usted toma demasiados comprimidos?

En caso de una sobredosis, contacte a su médico inmediatamente para que le proporcionen atención médica. La sobredosis puede producir una baja de la presión arterial, palpitaciones, pulso lento, cambios en la composición de la sangre y deshidratación.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

6. Los posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **TACICUL® D** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta lo siguiente, deje de tomar los comprimidos de **TACICUL® D** e informe a su médico inmediatamente o vaya al servicio de urgencias de su hospital más cercano:

Una reacción alérgica grave (erupción cutánea, picor, hinchazón de la cara, labios, boca o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar).

Este es un efecto adverso grave pero raro, que afecta a más de 1 paciente de 10.000, pero a menos de 1 paciente de 1.000. Puede necesitar atención médica urgente u hospitalización.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos:

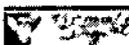
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Tos, infección de las vías respiratorias altas, congestión de la nariz, sinusitis, trastorno del seno,
- Diarrea, dolor abdominal, náuseas, indigestión,
- Dolor o calambres musculares, dolor en la pierna, dolor de espalda,
- Insomnio, dolor de cabeza, mareos,
- Debilidad, cansancio, dolor en el pecho,
- Niveles elevados de potasio (que pueden causar un ritmo cardiaco anómalo), disminución de los niveles de hemoglobina
- Cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal
- Azúcar demasiado bajo en sangre (hipoglucemia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Anemia, manchas rojas o marrones en la piel (algunas veces especialmente en los pies, piernas, brazos y nalgas, con dolor de articulaciones, hinchazón de las manos y pies y dolor abdominal), hematoma, reducción de los glóbulos blancos, problemas de coagulación, número reducido de plaquetas

- Pérdida de apetito, niveles elevados de ácido úrico o gota manifiesta, niveles elevados de glucosa en sangre, niveles anómalos de electrolitos en sangre,





DENVER FARMA

- Ansiedad, nerviosismo, trastornos de pánico (ataques de pánico recurrentes), confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria,
 - Hormigueo o sensaciones similares, dolor en las extremidades, temblor, migraña, desmayo,
 - Visión borrosa, escozor o picor en los ojos, conjuntivitis, empeoramiento de la vista, ver cosas en amarillo,
 - Campanilleo, zumbido, ruidos o chasqueos en los oídos, vértigo
 - Presión arterial baja que puede estar asociada con cambios de postura (sentirse mareado o débil al levantarse), angina (dolor en el pecho), latidos del corazón anómalos, accidente cerebrovascular (accidente cerebrovascular transitorio, "mini accidente cerebrovascular"), ataque al corazón, palpitaciones,
 - Inflamación de los vasos sanguíneos que a menudo se asocia con una erupción cutánea o hematoma,
 - Dolor de garganta, falta de respiración, bronquitis, neumonía, agua en los pulmones (que puede causar dificultad al respirar), hemorragia nasal, nariz que moquea, congestión,
 - Estreñimiento, estreñimiento crónico, gases, trastornos de estómago, espasmos de estómago, vómitos, boca seca, inflamación de una glándula salivar, dolor de dientes,
 - Ictericia (color amarillento de los ojos y la piel), inflamación del páncreas,
 - Urticaria, picor, inflamación de la piel, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, sensibilidad a la luz, piel seca, rubefacción, sudoración, pérdida de pelo,
 - Dolor en los brazos, hombros, caderas, rodillas u otras articulaciones, hinchazón de las articulaciones, rigidez, debilidad muscular,
 - Frecuente micción incluso durante la noche, función renal anómala incluyendo inflamación de los riñones, infección urinaria, azúcar en la orina,
 - Disminución del apetito sexual, impotencia,
 - Hinchazón de la cara, hinchazón localizada (edema), fiebre.
- Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Hepatitis (inflamación del hígado), pruebas de la función hepática anómalas
- No conocidas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Síntomas parecidos a la gripe
 - Dolor muscular de origen desconocido con orina de color oscuro (color del te) (rabdomiólisis)
 - Bajos niveles de sodio en sangre (hiponatremia)
 - Por lo general, sentirse mal (malestar).

Notificación de los efectos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la *Página Web de DENVER FARMA: www.denverfarma.com.ar*

-llenar la ficha que está en la *Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

7. Cómo almacenar comprimidos TACICUL® D

Conservar en su envase original, a una temperatura entre 15° C y 30° C y proteger de la luz.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

8. Presentaciones de TACICUL® D

TACICUL® D se expenden en envases con 15, 30, 60, 105, 510 y 1020 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285





DENVER FARMA

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Octubre 2013
Disposición ANMAT N°:



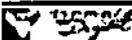
LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



TOMBAZZI Jose Luis
Apoderado
Denver Farma SA
33-62928265-9



ROSSI Mabel Teresa
Co Directora Tecnica
Denver Farma SA
33-62928265-9





DENVER FARMA

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

TACICUL® D

LOSARTAN POTASICO 50 mg

HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **TACICUL® D** contiene:

Losartán potásico.....50 mg

Hidroclorotiazida12.5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Dioxido de silicio coloidal; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 6.000; Dióxido de titanio; Talco; Laca alumínica rojo allura; Laca alumínica de amarillo de quinoleína c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: C09DA01.

Antagonista de la angiotensina II y diurético.

INDICACIONES

Hipertensión

TACICUL® D está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con Losartán o Hidroclorotiazida en monoterapia. La combinación fija no está indicada para la terapia inicial de la hipertensión, excepto cuando la hipertensión es suficientemente severa como para considerar que el beneficio de alcanzar un rápido control tensional excede los riesgos potenciales de una terapia inicial de combinación.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

La combinación de Losartan potásico con Hidroclorotiazida está indicada para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda (ver Advertencias y Precauciones – Diferencias étnicas).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Losartán-Hidroclorotiazida

Se ha demostrado que los componentes de la asociación de Losartan con Hidroclorotiazida tienen un efecto aditivo en la reducción de la presión arterial, dado que la disminuyen en mayor grado que cada componente por separado. Este efecto se considera como el resultado de las acciones complementarias de ambas sustancias. 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, podría tender a atenuar la pérdida de potasio originada por el diurético.

Se ha demostrado que Losartán tiene un efecto uricosúrico leve y pasajero. Se ha demostrado que Hidroclorotiazida produce pequeñas elevaciones del ácido úrico; la combinación de Losartán e Hidroclorotiazida tiende a atenuar la hiperuricemia inducida por los diuréticos.

El efecto antihipertensivo de la asociación de Losartan con Hidroclorotiazida se mantiene durante un período de 24 horas. En estudios clínicos de al menos un año de duración, el efecto antihipertensivo se mantuvo con el tratamiento continuado.

A pesar de la disminución importante de la presión arterial, la administración de la asociación de Losartan con Hidroclorotiazida no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la frecuencia cardíaca. En ensayos clínicos, a las 12 semanas de tratamiento con 50 mg de Losartán y 12,5 mg de Hidroclorotiazida, la presión diastólica mínima se redujo por término medio hasta en 13,2 mm de Hg.



La asociación de Losartán con Hidroclorotiazida es eficaz en la reducción de la presión arterial en hombres y mujeres, pacientes de raza negra y no de raza negra, en pacientes jóvenes (<65 años) y mayores (≥65 años) y en todos los grados de hipertensión arterial.

Losartán

Losartán es un antagonista oral de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1) producido sintéticamente. La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, 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 (p. ej. músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y produce varias e importantes acciones biológicas, incluyendo vasoconstricción 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, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

Losartán no tiene un efecto agonista ni bloquea otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, Losartán no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, no hay aumento de los efectos adversos mediados por la bradicinina.

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 redujeron en 3 días hasta alcanzar el valor basal.

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

En un estudio específicamente diseñado para evaluar la incidencia de tos, en pacientes tratados con Losartán comparativamente con pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos comunicada por pacientes que recibieron Losartán o Hidroclorotiazida fue 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 por los 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 presenta efectos reflejos autonómicos ni un efecto sostenido sobre la noradrenalina plasmática.

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, el empleo de Losartán en dosis de 25 y 50 mg produjo 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 norepinefrina circulantes, respectivamente. La aparición de hipotensión en estos pacientes con insuficiencia cardíaca se relacionó con la dosis.

Estudios de hipertensión

En ensayos clínicos controlados, la administración de Losartán una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial leve a moderada. La determinación de la presión arterial 24 horas después de la administración, en relación a su determinación 5 a 6 horas después de la administración, demostró un descenso de la presión durante las 24 horas, manteniéndose el ritmo diurno natural. La reducción de la presión



DENVER FARMA

arterial al final del intervalo de dosificación fue de aproximadamente el 70-80% del efecto observado 5-6 horas después de la dosis.

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

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

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 la reabsorción de electrolitos, aumentando la excreción de sodio y de cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de Hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y aumenta la secreción de aldosterona, con los consiguientes aumentos del potasio en orina y pérdida de bicarbonato y descensos en el 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 con los diuréticos tiazídicos.

Después de la administración oral, la diuresis empieza a las 2 horas, alcanza el máximo en unas 4 horas y dura de 6 a 12 horas. El efecto antihipertensivo persiste hasta durante 24 horas.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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 de los comprimidos 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. Cuando se administró el fármaco con una comida estándar no se produjeron efectos clínicamente importantes sobre el perfil de concentración plasmática de Losartán.

Distribución

Losartán

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. Los estudios en ratas indican que Losartán atraviesa la barrera hematoencefálica en proporción escasa o nula.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la barrera hematoencefálica, y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

Losartán

Alrededor del 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 ¹⁴C, la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a Losartán y a su metabolito activo. En cerca del uno por ciento de los sujetos estudiados se observó 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.

Eliminación

Losartán

El aclaramiento plasmático de Losartán y de su metabolito activo es de unos 600 y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de Losartán y de su metabolito activo es de unos 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra Losartán por vía oral, alrededor del 4% de la dosis se elimina inalterado 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 polixponencialmente, con una vida media terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas,





DENVER FARMA

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 ¹⁴C, aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces.

Hidroclorotiazida

La Hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina rápidamente por el riñón. Cuando las concentraciones plasmáticas se controlaron durante al menos 24 horas, se observó que la vida media plasmática variaba entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis oral se elimina sin modificar en 24 horas.

Poblaciones especiales

Edad y género.

Losartán-Hidroclorotiazida

La farmacocinética de Losartán ha sido investigada en ancianos (65 a 75 años) de ambos sexos. 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. Las concentraciones plasmáticas de Losartán son casi el doble en mujeres hipertensas que en hombres hipertensos, pero las concentraciones de su metabolito activo son similares en ambos sexos.

Insuficiencia renal

Losartán.

Luego de la administración oral, las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva (AUC) de Losartán y de su metabolito activo se incrementan en un 50 a 90% en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 74 ml / min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml / min). El clearance renal se reduce en un 55 a 85% tanto para Losartán como para su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Ni Losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

Tras la administración oral, el AUC de Hidroclorotiazida se incrementa en un 70 y 700% para los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente. El clearance renal de la Hidroclorotiazida disminuye en un 45 y 85% en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente. Los regímenes usuales de la terapia con Losartán potásico e Hidroclorotiazida pueden ser seguidos siempre y cuando el clearance de creatinina sea mayor a 30 ml / min. En los pacientes con insuficiencia renal más severa, los diuréticos del asa son preferibles a las tiazidas, por lo que la combinación de Losartán con Hidroclorotiazida no se recomienda.

Pacientes con insuficiencia hepática

Losartán

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

Raza

Los estudios farmacocinéticos demostraron que el AUC de Losartán en varones sanos japoneses y no japoneses no es diferente. Sin embargo, el AUC del metabolito ácido carboxílico (E-3174) parece ser diferente entre los dos grupos, con una exposición aproximadamente 1,5 veces superior en los individuos japoneses que en los no japoneses. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Interacciones farmacológicas

Losartán.

Administrado durante 12 días, no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de una única dosis de warfarina. Losartán no afectó a la farmacocinética de digoxina oral o intravenosa. No existe interacción farmacocinética entre Losartán e Hidroclorotiazida. La administración concomitante de Losartán y cimetidina condujo a un aumento de alrededor del 18% en el AUC de Losartán, pero no afectó la farmacocinética de su metabolito activo. La administración concomitante de Losartán y fenobarbital condujeron a una reducción de aproximadamente el 20% en el AUC de Losartán y de su metabolito activo. Una mayor interacción (aproximadamente 40% de reducción en el AUC del metabolito activo y una reducción del 30% en el AUC de Losartán) se ha reportado con rifampicina. El fluconazol, un inhibidor del citocromo P450 2C9, disminuyó el AUC



DENVER FARMA

del metabolito activo en aproximadamente un 40%, pero aumentó el AUC de Losartán en aproximadamente un 70% después de dosis múltiples.

La conversión de Losartán en su metabolito activo después de la administración intravenosa no se ve afectada por ketoconazol, un inhibidor de P450 3A4. El AUC del metabolito activo luego de la administración de Losartán por vía oral no se vio afectada por eritromicina, otro inhibidor de P450 3A4, pero en cambio el AUC de Losartán se incrementó en un 30%.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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 durante 6 meses 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 N-urea 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 el embarazo y/o la gestación, se produjeron reacciones adversas fetales y neonatales, incluyendo toxicidad renal y muerte fetal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión

Losartán e Hidroclorotiazida no está habitualmente indicado como tratamiento inicial, excepto en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con Losartán potásico o Hidroclorotiazida en monoterapia.

Se recomienda 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 combinación fija en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente.

La dosis de **TACICUL® D** debe ser indicada por el médico a cada paciente en particular.

En la mayoría de los pacientes la dosis usual inicial y de mantenimiento es de un comprimido (50 mg de Losartán/12,5 mg de Hidroclorotiazida) una vez por día.

En general, el efecto antihipertensivo se alcanza a las tres o cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Es conveniente evaluar regularmente la respuesta clínica a **TACICUL® D**, y si la presión arterial permanece elevada después de 3 semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis a dos comprimidos (en total 100 mg de Losartán/25 mg de Hidroclorotiazida) administrados conjuntamente en una única toma diaria. Cuando el médico lo estime conveniente (por ejemplo, pacientes ancianos) puede iniciarse el tratamiento con 1/2 comprimido por día.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

El tratamiento debe iniciarse con comprimidos de Losartán potásico 50 mg (**TACICUL®**) una vez al día. Si la reducción de la presión arterial es inadecuada, debe añadirse Hidroclorotiazida 12,5 mg o bien 1 comprimido de **TACICUL® D** (Losartán potásico 50 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg).

Si es necesaria una reducción adicional de la presión arterial, se puede tomar Losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg o bien comprimidos de que asocien Losartán potásico 100 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg. De ser necesario una reducción adicional de la presión arterial, se puede seguir con comprimidos de Losartán potásico 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg, o bien 2 comprimidos de **TACICUL® D** (Losartán potásico 100 mg + hidroclorotiazida 25 mg). Losartán potásico e hidroclorotiazida pueden ser administrados junto con otros antihipertensivos para una mayor reducción de la presión arterial, y pueden ser ingeridos indistintamente junto con alimentos o alejados de las comidas.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis

No se requiere un ajuste en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada (p. ej. Clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min). No se recomienda el uso de **TACICUL® D** en pacientes sometidos a hemodiálisis. No deben usarse los comprimidos de **TACICUL® D** en



DENVER FARMA

pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej. Clearance de creatinina < 30 ml/min) (ver Contraindicaciones).

Uso en los pacientes con depleción del volumen intravascular

Debe corregirse la depleción de volumen y/o sodio antes de la administración de los comprimidos de TACICUL® D.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

TACICUL® D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Uso en ancianos

Normalmente no es necesario el ajuste de la dosis en los ancianos.

Uso en niños y adolescentes (< 18 años)

No hay experiencia en niños y adolescentes, por tanto, no se debe administrar TACICUL® D en niños y adolescentes.

Forma de administración

TACICUL® D puede administrarse con otros antihipertensivos (ver Interacciones Medicamentosas y Contraindicaciones).

Los comprimidos de TACICUL® D deben tragarse enteros con un vaso de agua.

En lo posible, la administración de TACICUL® D debe realizarse a la misma hora del día, siendo indistinta la toma de la dosis junto con las comidas o alejada de ellas.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Losartán, a sustancias derivadas de las sulfamidas (como Hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes del producto.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos
- Hiponatremia refractaria
- Hiperuricemia sintomática/gota
- Embarazo (ver Advertencias y precauciones y Uso en el embarazo) y lactancia
- Insuficiencia renal grave (p. ej. Clearance de creatinina < 30 ml/min)
- Anuria

No debe administrarse concurrentemente aliskiren junto con Losartán potásico e Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes mellitus (ver Interacciones con otros medicamentos).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Losartán

- Angioedema

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

- Hipotensión y depleción del volumen intravascular

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis.

Estos cuadros deben corregirse antes de la administración de los comprimidos de TACICUL® D (ver Posología y Contraindicaciones).

- Alteración del equilibrio electrolítico

Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deberán ser solucionadas. Por tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio y los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de Losartán/Hidroclorotiazida junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

- Insuficiencia hepática

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de Losartán en pacientes cirróticos, TACICUL® D debe usarse con precaución en pacientes con historial de insuficiencia hepática leve a moderada. No existe experiencia terapéutica con Losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto,



DENVER FARMA

TACICUL[®] D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Posología, Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

- Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado 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 preexistente.

Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de los niveles de la 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 al 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 en pacientes con trasplante renal reciente.

- Hiperaldosteronismo primario

De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de comprimidos de **TACICUL[®] D** 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 podría 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).

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

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

- Diferencias étnicas

Se ha observado que Losartán y otros antagonistas de la angiotensina al igual que los inhibidores de la ECA, son aparentemente menos eficaces como antihipertensivos en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho se deba a la mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Basados en el estudios clínicos realizados, los beneficios de Losartan potásico sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad comparado con atenolol no son aplicables a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes de tratamiento redujeron con efectividad la presión arterial en estos pacientes. En el conjunto de la población incluida en el estudio (n = 9193), el tratamiento con Losartan potásico resultó en una reducción del 13.0% del riesgo (p= 0.021) comparado con atenolol con el cual los pacientes alcanzaron el punto final primario compuesto, combinando la incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, Losartan disminuyó el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular comparado con atenolol en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda que no eran de raza negra (n = 8660) valorados mediante el punto final primario de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (p = 0.003). Sin embargo, en este estudio, los pacientes de raza negra tratados con atenolol, mostraron un riesgo menor en el punto final primario compuesto, comparado a los pacientes negros tratados con Losartan potásico (p = 0.03).

En el subgrupo de pacientes de raza negra (n= 533; 6% de los pacientes del estudio), hubo 29 puntos finales primarios sobre 263 pacientes con atenolol (11 %, 25,9 por mil pacientes/año), y 46 puntos finales primarios sobre 270 pacientes (17%, 41,8 por mil pacientes/año) con Losartan potásico.

- Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARII) durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con ARII se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el



DENVER FARMA

embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con un ARAII debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver Contraindicaciones y Uso en el embarazo).

Hidroclorotiazida

- Hipotensión y alteración del equilibrio de electrolitos/líquidos

Como con todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Debe vigilarse a los pacientes ante la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, por ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia que pueden presentarse como consecuencia de vómitos o diarrea intercurrentes. En estos pacientes deberá realizarse, a intervalos adecuados, la determinación periódica de los electrolitos séricos. Se puede producir hiponatremia dilucional en pacientes edematosos en climas calurosos.

- Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los antidiabéticos, incluida la insulina (ver Interacciones medicamentosas). La diabetes latente puede llegar a manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

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.

- Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que puede causar colestasis intrahepática y dado que alteraciones menores del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

TACICUL® D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

- Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario

Hidroclorotiazida, como sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica que resulta en miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la disminución brusca de la agudeza visual o dolor ocular, que por lo general se producen en cuestión de horas a la semana luego de la iniciación a las droga. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida permanente de la visión. Puede ser necesario considerar un tratamiento primario consiste en discontinuar la Hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. El tratamiento médico o quirúrgico a tiempo si la presión intraocular permanece incontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir una historia de alergia a sulfonamidas o penicilina.

- Otras

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

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene Hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Losartán

No se han observado interacciones farmacocinéticas significativas en estudios de interacciones con Hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. La rifampicina, un inductor del metabolismo de los fármacos, reduce las concentraciones de Losartán y de su metabolito activo. En los seres humanos, dos inhibidores de P-450 3A4 han sido estudiados. Ketoconazol no afectó la



DENVER FARMA

conversión de Losartán en el metabolito activo después de la administración intravenosa de Losartán, mientras que eritromicina no tuvo ningún efecto clínicamente significativo tras la administración oral. Fluconazol, un inhibidor del citocromo P450 2C9, disminuyó la concentración del metabolito activo e incrementó la concentración de Losartán. Las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de Losartán junto con inhibidores de P450 2C9 no se han examinado. Algunos sujetos que no metabolizan Losartán a su metabolito activo han demostrado tener un raro defecto específico en el citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la conversión de Losartán en su metabolito activo es mediada principalmente por el citocromo P450 2C9 y no por el citocromo P450 3A4.

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina con antagonistas de los receptores de angiotensina II (como Losartán), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ECA) o aliskiren, está asociado con un aumento del riesgo de hipotensión, síncope, aumento del potasio en sangre, y alteraciones de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) en comparación con la monoterapia. No debe administrarse aliskiren junto con la asociación Losartán/Hidroclorotiazida en pacientes diabéticos, y también debe evitarse su uso conjunto en pacientes con impedimento de la función renal (filtrado glomerular menor a 60 ml/min)

Se ha comunicado que rifampicina y fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede provocar aumentos de los niveles plasmáticos de potasio. Por tanto, la administración conjunta con estos medicamentos no es aconsejable.

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

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como por ejemplo, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs no selectivos, puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede conducir a una elevación del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo y un aumento de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes con función renal reducida preexistente. Esta combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se debe vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

En algunos pacientes con la función renal comprometida que están siendo tratados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II puede llevar a un empeoramiento de la función renal. Estos cambios normalmente son reversibles.

El uso concomitante de Losartán con medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, tales como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Hidroclorotiazida

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

- Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:

Puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

- Antidiabéticos (orales e insulina):

El tratamiento con tiazidas puede afectar a la tolerancia de la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético. La metformina debe usarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible fallo renal funcional ligado a Hidroclorotiazida.

- Otros antihipertensivos:

Efecto aditivo.

Resinas colestiramina y colestipol: En presencia de resinas de intercambio aniónico se altera la absorción de Hidroclorotiazida. Las dosis únicas de las resinas colestiramina o colestipol se unen a





DENVER FARMA

la Hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tubo digestivo hasta en un 85 y 43 %, respectivamente.

- Corticosteroides, ACTH: Depleción de electrolitos intensificada, en particular la hipopotasemia.
- Aminas presoras (p. ej., adrenalina): Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no suficiente para excluir su empleo.
- Relajantes de los músculos esqueléticos no despolarizantes (p. ej., tubocurarina): Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.
- Litio: Los diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por litio; no se recomienda su uso concomitante.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol): Pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos uricosúricos ya que Hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico. Pueden ser necesarios aumentos de la dosis de probenecid o de sulfipirazona. La coadministración de una tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
- Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno): Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al aumentar la motilidad gastrointestinal y el índice de vaciado del estómago.
- Agentes citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar su efecto mielosupresor.
- Salicilatos: En caso de dosis altas de salicilatos, Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
- Metildopa: Ha habido informes aislados de anemia hemolítica que se produjo con el uso concomitante de Hidroclorotiazida y metildopa.
- Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.
- Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por las tiazidas puede favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitalis.
- Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico: Se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico y electrocardiograma cuando Losartán/Hidroclorotiazida se administran con medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico (p. ej. glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes medicamentos que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), incluyendo algunos antiarrítmicos, y en los que la hipopotasemia es un factor que predispone a torsades de pointes :
 - Antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
 - Antiarrítmicos de la clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
 - Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulpirida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
 - Otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).
- Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una excreción reducida. Si se recetan suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben vigilarse y la dosis de calcio se ajustará debidamente.
- 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 (ver Advertencias y precauciones).
- Carbamazepina: Riesgo de hiponatremia asintomática. Se requiere vigilancia clínica y biológica.
- 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.
- Amfotericina B (parenteral), corticoesteroides, ACTH, laxantes estimulantes o glicirricina (que se encuentra en el regaliz): La Hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente la hipopotasemia. El bloqueo dual (p. ej. añadir un inhibidor de la ECA a un antagonista del receptor de la angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con estrecha vigilancia de la función renal.
- Algunos estudios han demostrado que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o con diabetes con daño en un órgano, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) cuando se



DENVER FARMA

compara con el uso de un único fármaco con acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI):

No se recomienda el uso de ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver Advertencias y precauciones). Está contraindicado el uso de ARAII durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

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 ARAII, los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse 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 ARAII debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que 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 Propiedades farmacocinéticas).

Si la exposición a ARAII se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo.

Se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con ARAII por si se produjera hipotensión (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

Hidroclorotiazida:

Hay limitada experiencia con 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 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.

Uso durante la lactancia

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI):

Dado que no hay información disponible sobre el uso de Losartán durante la lactancia no se recomienda el uso de **TACICUL® D** y se prefieren tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de recién nacidos o bebés prematuros.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. En dosis elevadas, las tiazidas provocan una intensa diuresis pueden inhibir la secreción de leche. No se recomienda el uso de **TACICUL® D** durante la lactancia.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se clasifican adecuadamente por sistema de órganos y frecuencia, según la siguiente convención: Muy frecuentes: $\geq 1/10$, Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$
Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ Raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ Muy raras: $< 1/10.000$.

Desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.



DENVER FARMA

En ensayos clínicos con la sal Losartán potásico e Hidroclorotiazida, no se han observado reacciones adversas propias para esta combinación de sustancias. Las reacciones adversas se han limitado a las comunicadas previamente con la sal Losartán potásico y/o Hidroclorotiazida.

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.

Junto a estos efectos, además hay reacciones adversas adicionales comunicadas después de la introducción del producto en el mercado, como sigue:

Clasificación por sistema de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	raras
Exploraciones complementarias	Hiperpotasemia, elevación de ALT	raras

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 post-comercialización:

Clasificación por sistema de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia, púrpura de Schönlein Henoch, equimosis, hemólisis	poco frecuentes
	trombocitopenia	no conocida
Trastornos cardiacos	hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)	poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo, tinnitus	poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, escozor/picor en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual	poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia	frecuentes
	estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos, estreñimiento crónico.	poco frecuentes
	pancreatitis	no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia, fatiga, dolor en el pecho	frecuentes
	edema facial, edema, fiebre	poco frecuentes
	síntomas parecidos a la gripe, malestar	no conocida
Trastornos hepatobiliares	anomalías en la función hepática	no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, gota.	poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	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,	poco frecuentes



DENVER FARMA

	debilidad muscular	
	rabdomiólisis.	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos	frecuentes
	nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	insomnio	frecuentes
	ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria	poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	disfunción renal, insuficiencia renal	frecuentes
	nicturia, frecuencia urinaria, infección urinaria	poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	disminución de la libido, disfunción eréctil/impotencia	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubefacción, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, urticaria, sudoración	poco frecuentes
Trastornos vasculares	vasculitis	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	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	no conocida

Hidroclorotiazida

Clasificación por sistema de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacción anafiláctica	rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	insomnio	poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa transitoria, xantopía	poco frecuentes
Trastornos vasculares	angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar	poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	sialoadenitis, calambres, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento	poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis	poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica	poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambres musculares	poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal	poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, mareos	poco frecuentes





DENVER FARMA

SOBREDOSIS

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de **TACICUL® D**. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse la administración de **TACICUL® D** 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 sería 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 de eliminación por hemodiálisis de la Hidroclorotiazida.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

CONSERVACION

Conservar en su envase original, a una temperatura entre 15° C y 30° C. Proteger de la luz.

PRESENTACION

Envase conteniendo: 15, 30, 60, 105, 510 y 1020 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso exclusivo hospitalario

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de DENVER FARMA: www.denverfarma.com.ar

- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 22

(B1605CYC) Munro, Provincia de

Elaborado en su planta de Manufactura

Director Técnico: José Luis Tomba



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT.
lico

Fecha de la última revisión: Octubre 2013

Disposición ANMAT N°:



TOMBAZZI Jose Luis
Apoderado
Denver Farma SA
33-62928265-9



ROSSI Mabel Teresa
Co Directora Tecnica
Denver Farma SA
33-62928265-9

Proyecto de Rótulo de Envase primario

-Cada blister de TACICUL® D deberá tener la siguiente información:

**TACICUL® D
Losartan Potásico
Hidroclorotiazida
DENVER FARMA S.A.**

Lote N°:
Vencimiento:



**LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.**



**ROSSI Mabel Teresa
Co Directora Técnica
Denver Farma S.A
30-62928265-9**



**TOMBAZZI Jose Luis
Apoderado
Denver Farma S.A
30-62928265-9**

Proyecto de rótulo de envase secundario

TACICUL® D
LOSARTAN POTASICO 50 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

PRESENTACION: Estuche conteniendo 15 comprimidos recubiertos.

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de **TACICUL® D** contiene:

Losartán potásico 50 mg; Hidroclorotiazida 12.5 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Dióxido de silicio coloidal; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 6.000; Dióxido de titanio; Talco; Laca aluminica rojo allura; Laca aluminica de amarillo de quinoleína c.s.

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original, a una temperatura entre 15° C y 30° C y proteger de la luz.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Vto: 24 meses

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285 (1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su planta de manufactura, Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.-Farmacéutico.-

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones conteniendo: 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Proyecto de rótulo de envase secundario

TACICUL® D
LOSARTAN POTASICO 50 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg
Comprimidos Recubiertos

"USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO"

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

PRESENTACION: Estuche conteniendo 105 comprimidos recubiertos.

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de **TACICUL® D** contiene:

Losartán potásico 50 mg; Hidroclorotiazida 12.5 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Dióxido de silicio coloidal; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 6.000; Dióxido de titanio; Talco; Laca aluminica rojo allura; Laca aluminica de amarillo de quinoleína c.s.

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original, a una temperatura entre 15° C y 30° C y proteger de la luz.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Vto: 24 meses

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285 (1605) Munro, Bs. As.

Elaborado en su planta de manufactura,

Director Técnico: José Luis Tombazzi

LOPEZ Rogelio Fernando
Int. Calificador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones de: 510 y 1020 comprimidos recubiertos.

Hospitalario exclusivo



*firma
Digital*

TOMBAZZI Jose Luis
Apoderado
Denver Farma SA
33-62928265-9



*firma
Digital*

ROSSI Mabel Teresa
Co Directora Tecnica
Denver Farma SA
33-62928265-9



Buenos Aires, 11 DE DICIEMBRE DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 8321

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57584

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: DENVER FARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7101

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TACICUL D

Nombre Genérico (IFA/s): HIDROCLOROTIAZIDA - LOSARTAN POTASICO

Concentración: 12,5 mg - 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C10S4AAD), CABA





Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - LOSARTAN POTÁSICO 50 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 99,5 mg NÚCLEO
LACTOSA ANHIDRA 18 mg NÚCLEO
ALMIDÓN GLICOLATO DE SODIO 16 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,94 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 0,44 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,36 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,09 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED N° 40) 0,05 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMÍNICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI=47,005) 0,12 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

7 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

34 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

68 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60, 105 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 510 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1020 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Hasta 30 °C

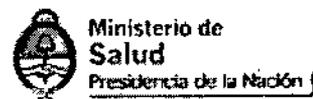
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09DA01

Clasificación farmacológica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TACICUL® D está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con Losartán o Hidroclorotiazida en monoterapia. La combinación fija no está indicada para la terapia inicial de la hipertensión, excepto cuando la hipertensión es suficientemente severa como para considerar que el beneficio de alcanzar un rápido control tensional excede los riesgos potenciales de una terapia inicial de combinación. Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. La combinación de Losartan potásico con Hidroclorotiazida está indicada para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5302/2010	MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

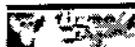
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5302/2010	MOZART S/N CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5302/2010	MOZART S/N CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000427-13-9



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA