



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-001824-18-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001824-18-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TACARDIA D / LOSARTAN POTASICO - HIDROCLOROTIAZIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LOSARTAN POTASICO 50 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; aprobada por Certificado N° 50.110.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TACARDIA D / LOSARTAN POTASICO -

HIDROCLOROTIAZIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LOSARTAN POTASICO 50 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2018-12434036-APN-DERM#ANMAT – IF-2018-12433952-APN-DERM#ANMAT (Rótulo Uso Hospitalario Exclusivo); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-12434166-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-12434269-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.110, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001824-18-0

Jfs



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D[®]

PROYECTO DE RÓTULO

TACARDIA D[®]
LOSARTAN POTÁSICO 50 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Losartan (como Losartan potásico)	50 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Celulosa microcristalina PH 200	100 mg
Lactosa monohidrato	65 mg
Almidón de maíz pregelatinizado 1500	50 mg
Croscarmelosa sódica	15 mg
Crospovidona	4 mg
Estearato de magnesio	3,5 mg
Opadry YS – 1 – 7003	9 mg
DYC Yellow #10 (Dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80)	0,02 mg
Agua	66 ml

PRESENTACIÓN

28 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15°C y 30°C.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

1


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD Y ACCIÓN SOCIAL**

CERTIFICADO Nº 50.110

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorio Tauro S.A.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 30 y 56 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rotulo 1824-18-0 Certif 50110

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

PROYECTO DE RÓTULO

TACARDIA D[®]
LOSARTAN POTÁSICO 50 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Losartan (como Losartan potásico)	50 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Celulosa microcristalina PH 200	100 mg
Lactosa monohidrato	65 mg
Almidón de maíz pregelatinizado 1500	50 mg
Croscarmelosa sódica	15 mg
Crospovidona	4 mg
Estearato de magnesio	3,5 mg
Opadry YS – 1 – 7003	9 mg
DYC Yellow #10 (Dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80)	0,02 mg
Agua	66 ml

PRESENTACIÓN

250 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15°C y 30°C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD Y ACCIÓN SOCIAL**

CERTIFICADO Nº 50.110

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorio Tauro S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para la presentación de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para UHE.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rotulo 1824-18-0 UHE Certif 50110.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

PROYECTO DE PROSPECTO

TACARDIA D[®]
LOSARTAN POTASICO 50 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Losartan (como Losartan potásico)	50 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Celulosa microcristalina PH 200	100 mg
Lactosa monohidrato	65 mg
Almidón de maíz pregelatinizado 1500	50 mg
Croscarmelosa sódica	15 mg
Crospovidona	4 mg
Estearato de magnesio	3,5 mg
Opadry YS – 1 – 7003	9 mg
DYC Yellow #10 (Dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80)	0,02 mg
Agua	66 ml
Lactosa monohidrato	65 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Antagonista de Angiotensina II y diurético
Código ATC: C09DA01

INDICACIONES

Hipertensión

Tacardia D[®] está indicado para el tratamiento de la hipertensión, para disminuir la presión sanguínea. La disminución de la presión arterial disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares fatales o no fatales, en particular infartos cerebrales y de miocardio. Estos beneficios han sido observados en estudios controlados de drogas antihipertensivas de una amplia variedad de clases farmacológicas incluyendo losartan e hidroclorotiazida.

El control de la presión arterial elevada deberá ser parte del manejo del riesgo cardiovascular, incluyendo, de ser apropiado, el control lipídico, el manejo de la diabetes, terapia antitrombótica, dejar de fumar, ejercitarse, y consumo de sodio limitado. Muchos pacientes requerirán más de un medicamento para alcanzar los objetivos de control de la presión arterial.

Se ha observado en estudios aleatorizados controlados que numerosos medicamentos de una variedad de clases con diferentes mecanismos de acción, que reducen la mortalidad y morbilidad cardiovascular, y puede entonces concluirse que la correcta reducción de la presión arterial y no alguna otra propiedad farmacológica de los fármacos a lo que se le pueden atribuir estos beneficios. El mayor y más consistente beneficio cardiovascular observado fue la reducción del riesgo de ACV, pero las reducciones en el infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular se han observado regularmente.

La elevación en las presiones sistólica o diastólica incrementa el riesgo cardiovascular y el aumento del riesgo absoluto por mmHg es mayor a presiones sanguíneas más elevadas, por lo que la más mínima reducción en la hipertensión severa podrá proveer un beneficio sustancial. La reducción del riesgo relativo por la reducción en la presión sanguínea es similar en poblaciones con riesgo absoluto variable, por lo que el beneficio absoluto es mayor en pacientes con un riesgo mayor independiente de su hipertensión (por ejemplo, pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y se espera de dichos pacientes que se beneficien de un tratamiento para la reducción de la presión arterial más agresivo.

La combinación a dosis fija no está indicada como terapia inicial para la hipertensión, excepto cuando la hipertensión sea lo suficientemente severa como para que el valor que se desee alcanzar de ~~reducción de presión~~ exceda el riesgo del inicio de la terapia combinada en estos pacientes

Tacardia D[®] se podrá administrar con otros agentes antihipertensivos.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

Tacardia D[®] está indicado para la reducción del riesgo de ACV en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Losartan potásico

La angiotensina II [formada desde angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA quininasa II)] es un potente vasoconstrictor, la principal hormona vasoactiva del sistema renina angiotensina y un componente importante en la fisiopatología de la hipertensión. También estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.

El losartan y su metabolito principal bloquean los efectos vasoconstrictores y secretantes de aldosterona de la angiotensina II por el bloqueo selectivo de la unión de la angiotensina II con el receptor AT₁ encontrado en varios tejidos (Ej. músculo liso vascular, glándula suprarrenal). También existe un receptor AT₂ en muchos tejidos pero se desconoce si está asociado a la homeostasis cardiovascular.

Ni losartan o su principal metabolito activo exhiben actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁, y ambos tienen una afinidad mucho mayor (cerca de 1000 veces) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. Estudios de *unión in vitro* indican que el losartan es un inhibidor reversible y competitivo del receptor AT₁. El metabolito activo es 10 a 40 veces más potente en base al peso que el losartan y aparenta ser un inhibidor reversible, no competitivo del receptor AT₁.

Ni el losartan o su metabolito activo inhiben la ECA (quininasa II, la enzima que convierte angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina), ni se unen o bloquean a otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos por su importancia en la regulación cardiovascular.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de la reabsorción de electrolitos, directamente incrementando la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes.



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D®

De manera indirecta, la acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, con el consiguiente incremento en la actividad plasmática de renina, incrementos en la secreción de aldosterona, incrementos en la pérdida urinaria de potasio y disminución en el potasio sérico. La renina y la aldosterona se relacionan a través de la angiotensina II, por lo que la coadministración de un antagonista al receptor de angiotensina II tiene a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. El mecanismo del efecto antihipertensor de las tiazidas es desconocido.

Farmacodinamia

Losartan potásico


El losartan inhibe el efecto presor de las infusiones de angiotensina II (y el de la angiotensina I). A una dosis de 100 mg inhibe el efecto presor por cerca del 85% a una inhibición máxima de 25-40% persistente por 24 horas. La remoción de la retroalimentación negativa de la angiotensina II causa un incremento doble o triple de la actividad de renina plasmática y el consecuente aumento en las concentraciones plasmáticas de angiotensina II en pacientes hipertensos.

El losartan no afecta la respuesta a bradicinina, mientras que los inhibidores de la ECA aumentan la respuesta a bradicinina. A pesar del efecto del losartan sobre la secreción de aldosterona, se observó muy poco efecto en las concentraciones séricas de potasio.

El efecto del losartan es sustancialmente presente dentro de la primera semana pero en algunos estudios el efecto máximo ocurrió a las 3-6 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo (sin grupo placebo) el efecto del losartan pareció mantenerse por hasta un año. No existe un efecto de rebote aparente luego de discontinuar abruptamente el losartan. No existe un cambio en la frecuencia cardíaca promedio en los pacientes tratados con losartan en los estudios controlados.

Hidroclorotiazida

Luego de la administración oral de hidroclorotiazida, la diuresis comienza dentro de las 2 horas, con un máximo a las 4 horas y dura cerca de 6 a 12 horas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D[®]

Interacciones con drogas:

- Alcohol, barbitúricos o narcóticos: puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática
- Otras drogas antihipertensivas: efecto aditivo o potenciación
- Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (Ej. tubocurarina): posible aumento de la respuesta al relajante muscular
- Corticoesteroides, ACTH o glicirricina (encontrada en regaliz): depleción electrolítica incrementada, en especial hipocalemia
- Aminas presoras (Ej. norepinefrina): posible respuesta disminuida a las aminas presoras pero no lo suficiente para desestimar su uso.

Farmacocinética

Losartan potásico

Absorción:

Posteriormente a su administración oral, el losartan se absorbe bien y sufre un efecto de primer paso hepático. La biodisponibilidad sistémica de losartan es de aproximadamente 33%. El pico máximo de concentración de losartan y su metabolito activo se alcanzan en 1 hora y 3-4 horas respectivamente. Mientras que las concentraciones plasmáticas máximas de losartan y su metabolito activo son aproximadamente iguales, el AUC del metabolito es cerca de 4 veces mayor que el de losartan.

Las comidas retrasan la absorción de losartan y disminuyen su $C_{máx}$ pero solo tiene efectos menores en la AUC de losartan o en la AUC del metabolito (disminución del ~10%). La farmacocinética del losartan y de su metabolito activo es lineal con dosis orales de losartan de hasta 200 mg y no cambia con el tiempo.

Distribución:

El volumen de distribución del losartan y de su metabolito activo es de 34 litros y 12 litros, respectivamente. Tanto losartan como su metabolito activo tienen una alta unión a proteínas, con fracciones libres en plasma de 1,3% y 0,2%, respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es constante a través del rango de concentración alcanzado a las dosis recomendadas. Los estudios en ratas indican que el losartan cruza la barrera hematoencefálica de manera pobre, si es que lo hace.

Metabolismo:

El losartan es un agente activo administrado de manera oral que sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático por las enzimas del citocromo P450. En parte es convertido a un metabolito activo ácido carboxílico responsable de la mayor parte del antagonismo al receptor de angiotensina II que resulta del tratamiento con losartan. Alrededor del 14% de la dosis oral de losartan es convertido a su metabolito activo. Además del metabolito activo ácido carboxílico se forman varios metabolitos inactivos. Estudios *in vitro* indican que el citocromo P450 2C9 y 3A4 están involucrados en la biotransformación del losartan a sus metabolitos.

Excreción:

El aclaramiento plasmático del losartan y su metabolito activo es cercano a 600 ml/min y 50ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal del losartan y su metabolito activo es aproximadamente 75 ml/min y 25 ml/min, respectivamente. La vida media de eliminación del losartan es de 2 horas y de su metabolito activo es de 6-9 horas.

Cuando se administra losartan de forma oral, alrededor de 4% de la dosis es excretada in metabolizarse por orina, y cerca del 6% de la dosis es excretada en orina como su metabolito activo. La excreción biliar contribuye a la eliminación del losartan y sus metabolitos. El seguimiento con ¹⁴C del losartan muestra que cerca del 45% de la radiactividad se recupera en la orina y el 50% en las heces. Ni el losartan o su metabolito se acumulan en plasma cuando se dan dosis sucesivas de la dosis diaria.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no es metabolizada pero es eliminada rápidamente por el riñón. Cuando los niveles plasmáticos han sido seguidos por al menos 24 horas, la vida media plasmática observada puede variar de entre 5,6 a 14,8 horas. Al menos 61 por ciento de la dosis oral es eliminada inalterada dentro de las 24 horas. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica y es excretada en leche materna.

Poblaciones especiales:

Ancianos y género

La farmacocinética del losartan ha sido investigada en pacientes ancianos (65-75 años) y en ambos sexos. Las concentraciones plasmáticas del losartan y de su metabolito son similares en los ancianos y en los hipertensos jóvenes. Las concentraciones plasmáticas del losartan fueron aproximadamente dos veces mayores en las mujeres hipertensas que en los hombres hipertensos, pero las concentraciones del metabolito activo fueron similares en hombres y mujeres.

Insuficiencia hepática

Luego de la administración oral en pacientes con cirrosis hepática alcohólica leve, las concentraciones plasmáticas de losartan y su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 veces y alrededor de 1,7 veces mayores a los voluntarios masculinos sanos.

En comparación con sujetos normales, el aclaramiento plasmático del losartan en pacientes con insuficiencia hepática fue aproximadamente 50% más bajo, y la biodisponibilidad oral fue cercana al doble. La dosis de inicio más baja del losartan recomendada en pacientes con insuficiencia hepática no puede ser utilizada cuando se administre Tacardia D[®]. Su uso en tales pacientes para titular el losartan no está entonces recomendado.

Insuficiencia renal

Losartan potásico

Luego de la administración oral, las concentraciones plasmáticas y los AUCs del losartan y de su metabolito activo se ven aumentadas en un 50%-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).

En un estudio, el aclaramiento renal se redujo en un 55-58% para tanto losartan como su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Ni el losartan o su metabolito activo pueden ser removidos por hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

Luego de la administración oral, el AUC de hidroclorotiazida aumentó en un 70 a 700% en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, respectivamente. En un estudio, el aclaramiento renal de la hidroclorotiazida disminuyó en un 45 y 85% en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, respectivamente.

Se deberá utilizar el régimen terapéutico normal de Tacardia D[®] mientras que el aclaramiento de creatinina del paciente sea mayor a 30 ml/min. La seguridad y eficacia de Tacardia D[®] en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min) no han sido establecidas.

Interacciones medicamentosas

Losartan potásico

No se han encontrado interacciones medicamentosas clínicamente significativas en los estudios de losartan potásico con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. Sin embargo, la rifampina ha demostrado disminuir el AUC del losartan y de su metabolito activo en un 30% y 40%, respectivamente.

El fluconazol, un inhibidor del citocromo P450 2C9, disminuye el AUC del metabolito activo en un 40% aproximadamente, pero aumenta el AUC de losartan en aproximadamente 70% luego de múltiples dosis. La conversión del losartan a su metabolito activo posterior a la administración intravenosa no se ve afectada por el ketoconazol, un inhibidor de P450 3A4, pero el AUC del losartan incrementa en un 30%.

Las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de losartan e inhibidores del P450 2C9 no han sido evaluadas. Los sujetos que no metabolizan el losartan a su metabolito activo han demostrado tener una rara y específica deficiencia en el citocromo P450 2C9. Esta información sugiere que la conversión del losartan a su metabolito activo está mayormente mediada por P450 2C9 y no por P450 3A4.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión

La dosis inicial y de mantenimiento para la mayoría de los pacientes es de 50/12,5 mg (losartan 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg) en una única toma diaria. La dosis podrá ser incrementada luego de 3 semanas de tratamiento a un máximo de 100/25 mg (losartan 100 mg/hidroclorotiazida 25 mg) una vez al día cuando sea necesario para el control de la presión sanguínea.

Se deberá iniciar Tacardia D[®] una vez al día en pacientes cuya presión sanguínea no estuviera adecuadamente controlada con losartan 50 mg en monoterapia. Si luego de 3 semanas la presión no hubiera logrado ser controlada, la dosis podrá ser incrementada a dos comprimidos recubiertos de Tacardia D[®] 50/12,5 mg (losartan 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg) en una única toma diaria.

Se deberá iniciar Tacardia D[®] una vez al día en pacientes cuya presión sanguínea no estuviera adecuadamente controlada con hidroclorotiazida 25 mg una vez al día, o que estuviera controlado pero que estuviera experimentando hipocalemia con este régimen, con la consiguiente reducción de la dosis de hidroclorotiazida pero no así de la respuesta hipotensora esperada.

Se deberá evaluar la respuesta clínica a Tacardia D[®] 50/12,5 mg y, si la presión sanguínea permanece descontrolada luego de 3 semanas de tratamiento, la dosis podrá ser incrementada a dos comprimidos recubiertos de Tacardia D[®] 50/12,5 mg (losartan 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg) en una única toma diaria.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

En los pacientes cuya presión sanguínea no pudiera ser adecuadamente controlada con 50 mg de losartan potásico, se deberá iniciar el tratamiento con Tacardia D[®] 50/12,5 mg. De ser necesaria una disminución adicional de la presión sanguínea, la dosis podrá ser incrementada a dos comprimidos recubiertos de Tacardia D[®] 50/12,5 mg. Para mayores reducciones de la presión arterial se deberán administrar otros antihipertensivos.

CONTRAINDICACIONES

Tacardia D[®] está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes.
- En pacientes con anuria
- Para el uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes.

ADVERTENCIAS

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo reduce la función renal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede ser asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los efectos adversos neonatales potenciales son hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta un embarazo, se deberá discontinuar Tacardia D[®] tan pronto como sea posible.



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D[®]

Las tiazidas atraviesan la barrera feto placentaria y aparecen en el cordón umbilical. Las reacciones adversas incluyen ictericia fetal o neonatal y trombocitopenia.

Hipotensión en pacientes empobrecidos en volumen o sales

En pacientes con un sistema renina angiotensina activado, como pacientes empobrecidos en volumen o sales (Ej. aquellos que estuvieran siendo tratados con altas dosis de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática luego de iniciado el tratamiento con Tacardia D[®]. Se deberá corregir el volumen o empobrecimiento en sales antes de la administración de Tacardia D[®]. No deberá utilizar Tacardia D[®] como terapia inicial en pacientes con depleción de volumen intravascular.

Insuficiencia renal

Los cambios en la función renal, que incluyen insuficiencia renal aguda pueden ser causados por drogas que inhiben el sistema renina angiotensina y por diuréticos. Los pacientes cuya función renal dependa en parte de la actividad del sistema renina angiotensina (Ej. pacientes con estenosis renal arterial, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva crónica o depleción de volumen) pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar insuficiencia renal aguda con el uso de Tacardia D[®].

Se deberá monitorear la función renal regularmente en estos pacientes. Se deberá considerar suspender o discontinuar la terapia en pacientes que desarrollen una disminución significativa en su función renal con el uso de Tacardia D[®].

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin historia clínica de alergias o asma bronquial, pero es más probable que se desarrollen en estos pacientes.

Efectos sobre los electrolitos y el metabolismo

En estudios clínicos doble ciego a varias dosis de losartan potásico e hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que desarrollaron hipocalcemia (potasio sérico <3,5 mEq/L) fue del 6,7% versus 3,5% para el placebo; la incidencia de hipercalemia (potasio sérico >5,7 mEq/L) fue 0,4% versus 0% para el placebo.

Tacardia D[®] contiene hidroclorotiazida que puede causar hipocalemia, hiponatremia e hipomagnesemia. La hipomagnesemia puede resultar en hipocalemia que puede ser de difícil tratamiento a pesar de la repleción de potasio. Tacardia D[®] también contiene losartan potásico que puede causar hipercalemia. Se deberán monitorear los electrolitos séricos periódicamente.

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Puede ocurrir hiperuricemia o precipitarse un caso de gota en pacientes recibiendo terapia con tiazidas. Como el losartan potásico disminuye el ácido úrico, el losartan en combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por diurético.

La hidroclorotiazida disminuye la excreción de calcio urinario y puede causar elevaciones del calcio sérico. Se deberán monitorear los niveles de calcio.

Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, resultando en una miopía transitoria y glaucoma de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo del descenso de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente ocurre dentro de las primeras horas o semanas del inicio de la terapia.

El glaucoma de ángulo cerrado sin tratar puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es discontinuar la hidroclorotiazida tan pronto como sea posible. Se deberán considerar procedimientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular permanece sin controlar. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo cerrado incluyen historia clínica de alergia a sulfonamidas o penicilina.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos pueden causar exacerbación o la activación del lupus eritematoso sistémico.

Pacientes sometidos a simpatectomía

Los efectos antihipertensivos de la droga podrán verse incrementados en pacientes sometidos a simpatectomía.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Agentes que incrementan el potasio sérico: La coadministración de losartan con otras drogas que aumentan el potasio sérico puede resultar en hipercalemia. Se deberán monitorear los niveles de potasio en dichos pacientes.

Litio: Se ha reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio con el uso concomitante de antagonistas del receptor de angiotensina II o diuréticos tiazídicos. Se deberán monitorear los niveles de litio en los pacientes recibiendo Tacardia D[®] y litio.

Agentes antiinflamatorios no esteróideos incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2:

Losartan potásico

En los pacientes ancianos, depletados de volumen (incluyendo aquellos con terapia diurética), o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas del receptor de angiotensina II (incluyendo losartan) puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda.

Estos efectos en general son reversibles. Se deberá monitorear la función renal periódicamente en pacientes recibiendo terapia con losartan potásico y AINEs.

El efecto antihipertensor de los antagonistas al receptor de angiotensina, incluyendo losartan potásico, puede verse atenuado con el uso de AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

Hidroclorotiazida

La administración de un agente antiinflamatorio no esteróideo, incluyendo a los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden reducir los efectos diurético, natriurético, y antihipertensivos de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y tiazídicos.

Es por ello que cuando se use de forma concomitante Tacardia D[®] junto con agentes antiinflamatorios no esteróideos incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, se deberá observar de cerca a los pacientes para determinar si el efecto deseado del diurético es alcanzado.



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D®

En los pacientes que reciben terapia diurética, la coadministración de AINEs con bloqueantes del receptor de angiotensina, incluyendo losartan, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se deberá monitorear la función renal periódicamente en los pacientes recibiendo terapia con hidroclorotiazida, losartan y AINEs.

Bloqueo doble del sistema renina angiotensina: El bloqueo doble del sistema renina angiotensina con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la ECA, o aliskiren se asocian al riesgo de hipotensión, síncope, hipercalcemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) comparada con la monoterapia.

En un estudio clínico con 1448 pacientes con diabetes tipo 2, relación albúmina creatinina urinarias elevada y tasa de filtración glomerular disminuida (TFG 30 a 89,9 ml/min), se los aleatorizó con lisinopril o placebo con terapia con losartan de base y se les realizó un seguimiento por una media de 2,2 años.

Los pacientes que recibieron la combinación de losartan y lisinopril no obtuvieron beneficios adicionales comparados con la monoterapia para el punto final de descenso de la TFG, enfermedad renal terminal o muerte, pero si se observó un incremento en la incidencia de hipercalcemia e injuria renal aguda comparado con el grupo de monoterapia.


Se deberá monitorear la presión sanguínea de cerca, la función renal, y los electrolitos en los pacientes utilizando Tacardia D® y otros agentes que afecten el sistema renina angiotensina.

No se deberá coadministrar aliskiren con Tacardia D® en pacientes con diabetes. Se deberá evitar el uso de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal (TFG <60 ml/min).

Uso de hidroclorotiazida con otras drogas: Cuando se administran de forma concomitante, las siguientes drogas interaccionan con diuréticos tiazídicos.

Drogas antidiabéticas (agentes orales e insulina): se podrán requerir ajustes de dosis para los antidiabéticos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D®

Resinas de colestiramina y colestipol: La absorción de la hidroclorotiazida se ve comprometida en la presencia de resinas de intercambio aniónico. A dosis simples de las resinas de colestiramina o colestipol se une la hidroclorotiazida y se reduce su absorción desde el tracto gastrointestinal por hasta un 85 a 43 por ciento, respectivamente.

Se deberá espaciar la dosis de hidroclorotiazida y de la resina para que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4 a 6 horas después de la administración de la resina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Losartan potásico – hidroclorotiazida

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la combinación de losartan potásico – hidroclorotiazida.

La combinación de losartan potásico – hidroclorotiazida ha sido evaluada en proporción según peso 4:1, resultando ser negativa para el ensayo de Ames de mutagénesis microbiana y en el ensayo de mutagénesis en células pulmonares de hámster chino V-79. Además, no hubo evidencia de genotoxicidad directa en el ensayo *in vitro* de elución alcalina en hepatocitos de rata y en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino a concentraciones no citotóxicas.

El losartan potásico, combinado con hidroclorotiazida, no ha tenido efecto en la fertilidad o en el comportamiento de apareamiento en ratas macho a dosis de hasta 135 mg/kg/día de losartan y a 33,75 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Estas dosis han demostrado exposiciones sistémicas (AUCs) respectivas de losartan potásico, su metabolito activo e hidroclorotiazida de aproximadamente 60, 60 y 30 veces mayores que aquellas alcanzadas en humanos con 100 mg de losartan potásico y 25 mg de hidroclorotiazida.

En ratas hembra, sin embargo, la coadministración de dosis leve como 10 mg/kg/día de losartan y 2,5 mg/kg/día de hidroclorotiazida fue asociada a una leve pero estadísticamente relevante disminución en los índices de fecundidad y fertilidad.

Los valores de AUC del losartan, su metabolito activo e hidroclorotiazida, extrapolados de la información obtenida con el losartan administrado a ratas a dosis de 50 mg/kg/día en combinación con 12,5 mg/kg/día de hidroclorotiazida, fueron de aproximadamente 6, 2 y 2 veces mayores que aquellas alcanzadas en humanos con 100 mg de losartan en combinación con 25 mg de hidroclorotiazida.

Losartan potásico

El losartan potásico no fue carcinogénico cuando se administró a dosis máximas tolerables en ratas y ratones por 105 y 92 semanas, respectivamente. Las ratas hembra a las que se les administró la dosis máxima (270 mg/kg/día) tuvieron una leve mayor incidencia de adenoma acinar pancreático. Las dosis máximas toleradas (270 mg/kg/día en ratas, 200 mg/kg/día en ratones) exhibieron exposiciones sistémicas de losartan y su metabolito activo farmacológicamente fueron aproximadamente 160 y 90 veces (ratas) y 30 y 15 veces (ratones) mayores a la exposición en un humano de 50 kg administrado 100 mg/día.

El losartan potásico ha resultado ser negativo en el ensayo de mutagénesis microbiana y en el de mutagénesis en células de mamífero V-79, en el elución alcalina *in vitro* y en ensayos de aberración cromosómica *in vivo* e *in vitro*. Además, el metabolito activo no ha demostrado evidencia de genotoxicidad en los ensayos de mutagénesis microbiana, elución alcalina *in vitro* y aberración cromosómica *in vitro*.

El desempeño en la fertilidad y la reproducción no se han visto afectados en estudios con ratas macho dadas dosis orales de losartan potásico hasta aproximadamente 150 mg/kg/día. La administración de niveles de dosis tóxicas en hembras (300/200 mg/kg/día) fueron asociadas con una disminución significativa ($p < 0,05$) en el número de cuerpos lúteos/hembra, implantes/hembra y fetos vivos/hembra en la cesárea.

A 100 mg/kg/día solo se observó una disminución en el número de cuerpos lúteos/hembra. La relación de estos hallazgos con el tratamiento con la droga es desconocida ya que no hubo un efecto a estos niveles de dosis en los implantes/hembra preñada, porcentaje de pérdidas de embriones posimplantación o animales vivos/camada en el parto.

En ratas no preñadas a dosis de 135 mg/kg/día por 7 días, las exposiciones sistémicas (AUCs) de losartan y su metabolito activo fueron de aproximadamente 66 y 26 veces la exposición alcanzada en el hombre a la dosis máxima recomendada en humanos (100 mg).

Hidroclorotiazida

En estudios a dos años de alimentación en ratones y ratas no se ha obtenido evidencia de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en ratones hembra (a dosis de hasta aproximadamente 600 mg/kg/día) o en ratas macho y hembra (a dosis de hasta aproximadamente 100 mg/kg/día). Se ha encontrado evidencia ambigua de hepatocarcinogenicidad en ratones macho.



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D®

La hidroclorotiazida no ha resultado ser genotóxica en el ensayo de Ames de mutagenicidad *in vitro* en cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA1537 y TA 1538 y en el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino (CHO), o en ensayos *in vivo* usando células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de hámster chino y en el estudio de rasgo letal ligado al sexo de *Drosophila*.

Se obtuvieron resultados positivos en los ensayos *in vitro* de intercambio de cromátides hermanas (clastogenicidad) en células CHO y en el de mutagenicidad en células de linfoma de ratón, usando concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1300 mcg/ml, y en el ensayo de no disyunción en *Aspergillus nidulans* a concentraciones inespecíficas.

La hidroclorotiazida no ha tenido efectos adversos en la fertilidad de ratones y ratas de ambos sexos en estudios donde estas especies fueron expuestas, a través de su dieta, a dosis de hasta 100 a 4 mg/kg, respectivamente, previo al apareamiento y durante la gestación.

Empleo en embarazo

Categoría D.

El uso de drogas que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo reduce la función renal e incrementa la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede verse asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte.

Cuando se detecta un embarazo, se deberá discontinuar el losartan tan pronto como sea posible. Estos eventos adversos se asocian en general al uso de estas drogas durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Los estudios epidemiológicos para examinar las anomalías fetales posteriores a la exposición al uso de agentes antihipertensivos en el primer trimestre no han encontrado una diferencia significativa respecto a la exposición a las drogas que afecten el sistema renina angiotensina de los otros agentes antihipertensivos.

El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar el resultado tanto para el feto como la madre.

En el caso inusual de que no exista una alternativa terapéutica a las drogas que regulan el sistema renina angiotensina para una paciente en particular, se deberá informar a la madre del daño potencial para el feto. Se deberán realizar sucesivas ecografías para evaluar el ambiente intraamniótico. De observarse oligohidramnios, se deberá discontinuar Tacardia D[®], a excepción de que se considere vital para la madre.

La examinación del feto puede ser apropiada, dependiendo de la semana de gestación. Las pacientes y los médicos deberán tener en cuenta, sin embargo, que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto hubiera sido dañado irreversiblemente. Se deberá observar a los infantes con historia de exposición *in utero* a Tacardia D[®] de cerca por hipotensión, oliguria e hipercalemia.

No existe evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos tratados con una dosis máxima de losartan potásico de 10 mg/kg/día en combinación con 2,5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. A estas dosis, las exposiciones respectivas (AUCs) de losartan, su metabolito activo, e hidroclorotiazida en conejos fue de aproximadamente 5; 1,5; y 1,0 veces las alcanzadas en humanos con 100 mg de losartan en combinación con 25 mg de hidroclorotiazida.

Los valores de AUC para losartan administrados a ratas a dosis de 50 mg/kg/día en combinación con 12,5 mg/kg/día de hidroclorotiazida, fueron de aproximadamente 6; 2 y 2 veces mayores que las alcanzadas en humanos a 100 mg de losartan en combinación con 25 mg de hidroclorotiazida.

La toxicidad fetal en ratas, como se evidencia en el leve incremento en las costillas supernumerarias, fue observada cuando las hembras fueron tratadas previas a y durante la gestación con 10 mg/kg/día de losartan en combinación con 2,5 mg/kg/día de hidroclorotiazida.

Como se observó en los estudios con losartan en monoterapia, los efectos adversos fetales y neonatales incluyen un descenso en el peso corporal, toxicidad renal y mortalidad, y ocurrieron cuando las ratas preñadas fueron tratadas durante la gestación tardía y/o la lactancia con 50 mg/kg/día de losartan en combinación con 12,5 mg/kg/día de hidroclorotiazida.

Las AUCs respectivas de losartan, su metabolito activo e hidroclorotiazida a estas dosis en ratas fueron de aproximadamente 35,10 y 10 veces mayores a las alcanzadas en humanos a dosis de 100 mg de losartan en combinación con 25 mg de hidroclorotiazida.

Cuando la hidroclorotiazida fue administrada sin losartan a ratones y ratas preñadas durante los períodos de mayor organogénesis, a dosis de hasta 3000 y 1000 mg/kg/día, respectivamente, no hubo evidencia de daño fetal.

Las tiazidas atraviesan la barrera feto placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Existe riesgo de ictericia, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos, para tanto fetos como neonatos.

Lactancia

Se desconoce si el losartan se excreta en la leche materna, pero se han encontrado niveles significativamente elevados de losartan y su metabolito activo en leche de ratas. Las tiazidas aparecen en la leche humana. Por el potencial de efectos adversos en el infante lactante, se deberá decidir si se discontinúa la lactancia o la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Empleo en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tacardia D[®] en pacientes pediátricos.

Neonatos con historia de exposición a Tacardia D[®] *in utero*: En caso de que ocurra oliguria o hipotensión, se deberá prestar especial atención al control de la presión sanguínea y la perfusión renal. Se podrá requerir exanguinotransfusión o diálisis como medio para revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada.

Empleo en ancianos

En un estudio clínico controlado para la reducción del riesgo combinado de muerte cardiovascular, ACV e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, 2857 pacientes (62%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 808 pacientes (18%) tenían 75 años de edad o más. Para poder controlar la presión sanguínea en este estudio, los pacientes fueron coadministrados losartan e hidroclorotiazida 74% del tiempo total de la exposición a la droga en estudio.

No se observaron diferencias generales entre este tipo de pacientes y los pacientes más jóvenes. Los eventos adversos serían un poco más frecuentes en los ancianos en comparación con los pacientes no ancianos para tanto el grupo tratado con losartan e hidroclorotiazida como en el grupo control.

Empleo en insuficiencia hepática

No se recomienda el empleo de Tacardia D[®] en pacientes con insuficiencia hepática ya que la dosis de inicio apropiada de losartan 25 mg no se encuentra disponible.

Empleo en insuficiencia renal

Se han reportado en pacientes susceptibles cambios en la función renal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tacardia D[®] en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos son conducidos bajo diversas condiciones, las frecuencias de eventos adversos observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser directamente comparados con las frecuencias obtenidas en los ensayos clínicos para otra droga y puede no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

Se ha evaluado la seguridad de la combinación de losartan potásico/hidroclorotiazida en 858 pacientes tratados por hipertensión esencial y 3889 pacientes tratados por hipertensión e hipertrofia de ventrículo izquierdo. La mayoría de las reacciones adversas han sido de naturaleza leve y transitoria y no han requerido que se discontinúe la terapia.

En estudios clínicos controlados, en el 2,8% de los pacientes tratados y en el 2,3% de los pacientes utilizando un placebo han debido discontinuar la terapia debido a eventos adversos clínicos.

En estos ensayos clínicos doble ciego, las reacciones adversas que ocurrieron en un porcentaje mayor a 2% en sujetos tratados con losartan potásico/hidroclorotiazida a una frecuencia mayor que en el grupo placebo fueron: dolor de espalda (2,1% vs. 0,6%), mareos (5,7% vs. 2,9%), e infección respiratoria alta (6,1% vs. 4,6%).

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en ensayos clínicos con la combinación losartan potásico/hidroclorotiazida y/o con los componentes de manera individual:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, desbalance electrolítico incluyendo hiponatremia e hipocalemia.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, agitación.
- Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, cefalea, migraña, parestesias.
- Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa transitoria.
- Trastornos cardíacos: palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos vasculares, efectos ortostáticos dosis dependientes, angeítis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea).
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: congestión nasal, faringitis, problemas sinusales, problemas respiratorios (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).
- Trastornos gastrointestinales: dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, calambres, diarrea, constipación, náuseas, vómitos, pancreatitis, sialoadenitis.
- Trastornos hepato biliares: Ictericia (ictericia colestática intrahepática).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, prurito, púrpura, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, fotosensibilidad, lupus cutáneo eritematoso.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: calambres musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.
- Trastornos renales y urinarios: glicosuria, disfunción renal, nefritis intersticial, insuficiencia renal.
- Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: disfunción eréctil/impotencia.
- Trastornos generales y del sitio de aplicación: dolor de pecho, edema/inflamación, malestar general, fiebre, debilidad.
- Laboratorio: anomalías de la función hepática.

Tos

La tos seca persistente ha sido asociada al uso de inhibidores de la ECA y en la práctica puede causar que se discontinúe la terapia con inhibidores de la ECA.

En dos estudios clínicos prospectivos, paralelos, doble ciegos, aleatorizados, controlados se evaluaron los efectos del losartan respecto de la incidencia de la tos en pacientes hipertensos que hubieran experimentado tos mientras recibían terapia con inhibidores de la ECA.

Los pacientes que hubieran tenido la tos típica que producen los inhibidores de ECA cuando se exponían a lisinopril, y cuya tos desapareciera con el placebo, fueron aleatorizados a losartan 50 mg, lisinopril 20 mg o placebo (n=97) o 25 mg de hidroclorotiazida (n=135). El período del tratamiento doble ciego fue de hasta 8 semanas. La incidencia de tos se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 1 – Incidencia de tos en los pacientes tratados con inhibidores de ECA y placebo

Estudio 1*	HCTZ	Losartan	Lisinopril
Tos	25%	17%	69%
Estudio 2†	Placebo	Losartan	Lisinopril
Tos	35%	29%	62%

* 89% caucásicos, 64% mujeres

† 90 % caucásicos, 51% mujeres

Estos estudios demuestran que la incidencia de tos asociada con la terapia con losartan, en una población que tuvo tos asociada con la terapia de inhibidores de ECA, es similar a la asociada a la terapia con hidroclorotiazida o placebo.

Se ha reportado en la experiencia poscomercialización casos de tos, incluyendo los que se deben a la reexposición, con el uso de losartan.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posaprobación de losartan potásico/hidroclorotiazida. Como estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar su frecuencia fiablemente o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

- Digestivo: Se han reportado raramente casos de hepatitis en pacientes tratados con losartan potásico.
- Hematológico: trombocitopenia



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D[®]

- Hipersensibilidad: Se han reportado rara vez casos de angioedema, incluyendo inflamación de la laringe y la glotis, causando obstrucción de las vías aéreas y/o inflamación del rostro, labios, faringe, y/o lengua con el uso de losartan potásico; algunos de estos pacientes habían experimentado casos previos de angioedema con el uso de otros fármacos incluyendo inhibidores de ECA. Se han reportado casos de vasculitis, incluyendo la púrpura de Henoch-Schönlein con el uso de losartan. Se han reportado reacciones anafilácticas.
- Musculoesquelético: rabdomiólisis.
- Piel: eritroderma

SOBREDOSIFICACIÓN

Losartan potásico

Se ha observado en ratones y ratas una letalidad significativa luego de la administración oral de 1000 mg/kg y 2000 mg/kg, respectivamente; cerca de 44 y 170 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m².

Se dispone de información limitada de exposición en humanos. Las manifestaciones más probables de sobredosificación en humanos serían la hipotensión y taquicardia; puede ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). En caso de que ocurra hipotensión sintomática, se deberá comenzar un tratamiento de soporte.

Ni el losartan o su metabolito activo pueden ser removidos por hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

La DL₅₀ oral de la hidroclorotiazida es mayor a 10 g/kg tanto en ratones como en ratas. Los signos y síntomas más comúnmente observados son aquellos causados por la depleción de electrolitos (hipocalcemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación resultantes de la diuresis excesiva.

Si se hubiera estado coadministrando con digitálicos, la hipocalcemia podría acentuar arritmias cardíacas. El grado en que la hidroclorotiazida es removida por hemodiálisis no ha sido establecido.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15°C y 30°C.

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas.”*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD Y ACCIÓN SOCIAL**

CERTIFICADO N° 50.110

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorio Tauro S.A.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

*“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y
no puede repetirse sin una nueva receta médica.”*

“Fecha de revisión última.....”



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: prospectos 1824-18-0 Certif 50110.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TACARDIA D®
LOSARTAN POTÁSICO 50 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto contiene:


Losartan (como Losartan potásico)	50 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Celulosa microcristalina PH 200	100 mg
Lactosa monohidrato	65 mg
Almidón de maíz pregelatinizado 1500	50 mg
Croscarmelosa sódica	15 mg
Crospovidona	4 mg
Estearato de magnesio	3,5 mg
Opadry YS – 1 – 7003	9 mg
DYC Yellow #10 (Dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80)	0,02 mg
Agua	66 ml

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zink
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TACARDIA D[®]

1. ¿QUÉ ES LO MÁS IMPORTANTE QUE DEBERÍA SABER DE TACARDIA D[®]?

- Tacardia D[®] puede causarle un daño o la muerte a su bebé nonato.
- Consulte a su médico acerca de otras formas de reducir su presión sanguínea si planea quedar embarazada.
- Si queda embarazada mientras está tomando Tacardia D[®], avise a su médico inmediatamente.

2. ¿QUÉ ES TACARDIA D[®]?

Tacardia D[®] contiene dos medicamentos de venta bajo receta, un inhibidor al receptor de angiotensina y un diurético.

Tacardia D[®] es utilizado para:


- Reducir la presión sanguínea elevada (hipertensión). Tacardia D[®] no suele ser la primera medicación usada para el tratamiento de la presión sanguínea elevada.
- Reducir el riesgo de infarto en pacientes con presión sanguínea elevada y un problema cardíaco conocido como hipertrofia ventricular izquierda.

No se ha estudiado el uso de Tacardia D[®] en niños menores de 18 años de edad.

Presión sanguínea elevada (hipertensión): La presión sanguínea es la fuerza en sus vasos sanguíneos cuando late su corazón y cuando su corazón descansa. Ud. puede tener presión sanguínea elevada cuando la fuerza es demasiada. El losartan potásico presente en Tacardia D[®] puede ayudar a relajar los vasos sanguíneos y así disminuir su presión sanguínea. La hidroclorotiazida presente en Tacardia D[®] hace que sus riñones filtren más agua y sal.

Hipertrofia ventricular izquierda: Es un ensanchamiento de las paredes de la cámara izquierda del corazón (la cámara principal para el bombeo cardíaco). La hipertrofia ventricular izquierda puede ocurrir por múltiples causas. La presión sanguínea elevada es la mayor causa de hipertrofia ventricular izquierda.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

3. ¿QUIÉNES NO DEBEN TOMAR TACARDIA D[®]?

No debe tomar Tacardia D[®] si usted:


- Es alérgico a Tacardia D[®] o a cualquier ingrediente en su composición.
- No puede orinar
- Tiene diabetes en tratamiento con un medicamento para disminuir la presión arterial conteniendo aliskiren.

4. ¿QUÉ NECESITA SABER MI MÉDICO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TACARDIA D[®]?


Avisé a su médico de todas sus condiciones médicas, especialmente si Ud.:

- **Se encuentra embarazada o planea estarlo.**
- Se encuentra dando de amamantar o planea hacerlo. Tacardia D[®] puede pasar a la leche materna y dañar a su bebé. Ud. y su médico deberán decidir si toma Tacardia D[®] o dé de amamantar a su bebé. No debe hacer ambas a la vez.
- Ha estado vomitando, teniendo diarrea, sudoración profusa o no ha estado tomando suficientes líquidos. Esto podría causarle presión baja.
- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas renales
- Tiene lupus eritematoso sistémico (LES)
- Tiene diabetes
- Tiene gota
- Tiene alguna alergia

Dé aviso a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos herbales.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Tacardia D[®] y algunos otros medicamentos pueden interactuar entre sí. Avise a su médico especialmente si Ud. toma:

- Suplementos de potasio
- Sustitutos de la sal que contengan potasio
- Diuréticos
- Litio (un medicamento para el tratamiento de un cierto tipo de depresión)
- Medicamentos para el tratamiento del dolor y la artritis, llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores de COX-2
- Otros medicamentos para reducir la presión sanguínea

Conozca los medicamentos que toma. Conserve un listado de sus medicamentos y muéstreselo a su médico cuando le sea prescrito un nuevo medicamento.

5. ¿CÓMO TOMAR TACARDIA D[®]?

- Tome Tacardia D[®] exactamente como lo hubiera indicado su médico. Su médico podrá cambiarle la dosis de ser necesario.
- Se puede tomar Tacardia D[®] con o sin las comidas.
- Si se saltea una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. De ser un horario cercano a su próxima dosis, no tome la dosis faltante. Simplemente tome la siguiente dosis en el horario regular.
- Si toma demasiado Tacardia D[®], llame a su médico o centro de intoxicaciones, o acuda a la guardia clínica más cercana inmediatamente.
- Su médico podrá realizarle pruebas de laboratorio regularmente mientras se encuentre bajo tratamiento con Tacardia D[®].

6. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE TACARDIA D[®]?

Tacardia D[®] puede causar los siguientes efectos adversos serios:

- **Daño o muerte en bebés nonatos.**
- **Reacción alérgica.** Los síntomas de la reacción alérgica son inflamación del rostro, labios, garganta o lengua. Deberá recibir asistencia médica de inmediato y dejar de tomar Tacardia D[®].



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

TACARDIA D®

- **Presión sanguínea baja (hipotensión).** La presión sanguínea baja puede hacer que se sienta débil o mareado. Recuéstese si se siente débil o mareado. Llame a su médico inmediatamente.
- **Si tiene problemas renales, Ud. podrá ver un empeoramiento en qué tan bien trabajan sus riñones.** Llame a su médico si sus pies, tobillos o manos se inflaman, o por ganancia de peso sin causa aparente.
- **Una condición nueva o que desmejora llamada lupus eritematoso sistémico (LES).**
- **Problemas oculares.** Uno de los medicamentos presentes en Tacardia D® puede causar problemas oculares que, de no ser tratados, pueden llevar a pérdida en la visión. Los síntomas de los problemas oculares pueden ocurrir dentro de pocas horas hasta semanas desde el tratamiento con Tacardia D®. Avise a su médico inmediatamente si tiene:
 - Visión disminuida
 - Dolor ocular

Los efectos adversos más comunes de Tacardia D® en personas con presión sanguínea elevada son:

- Resfríos (infección respiratoria alta)
- Mareos
- Congestión nasal
- Dolor de espalda

7. PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

8. CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15°C y 30°C.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas."*



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



TACARDIA D®

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y
ACCIÓN SOCIAL**

CERTIFICADO Nº 50.110

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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”*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Laboratorio Tauro S.A.

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no
puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

“Fecha de revisión última.....”


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: inf para pacientes 1824-18-0 Certif 50110.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.