República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-8226-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Noviembre de 2021

Referencia: EX-2020-79479932-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-79479932-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ENROMIC D 50/12,5 – ENROMIC D 100/25 / LOSARTAN POTASICO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ENROMIC D 50/12,5: LOSARTAN POTASICO 50 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – ENROMIC D 100/25: LOSARTAN POTASICO 100 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; aprobado por Certificado N° 55.719.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

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 Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ENROMIC D 50/12,5 – ENROMIC D 100/25 / LOSARTAN POTASICO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ENROMIC D 50/12,5: LOSARTAN POTASICO 50 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg – ENROMIC D 100/25: LOSARTAN POTASICO 100 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-95502688-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 55.719, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-79479932-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.11.03 12:02:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.03 12:02:44 -03:00

Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

ENROMIC D 50/12,5 - 100/25

LOSARTAN POTASICO

HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de Administración: oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto **ENROMIC D 50/12,5** contiene:

Losartan potásico	50 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Opadry II Y-30-1803 white, Estearato de magnesio, Amarillo ocaso laca alumínica, Lactosa anhidra

Cada comprimido recubierto **ENROMIC D 100/25** contiene:

Losartan potásico	100 mg
Hidroclorotiazida	25 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Opadry II Y-30-18037 white, Estearato de magnesio, Amarillo ocaso laca alumínica, Lactosa anhidra

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ENROMIC D es un antihipertensivo que combina un antagonista de los receptores de la angiotensina II (losartán) con un diurético (hidroclorotiazida).

Codigo ATC: C09DA01.

INDICACIONES

Hipertensión arterial

Página 1 de 26

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ENROMIC D (losartán + hidroclorotiazida) está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en aquellos pacientes en los que sea adecuado el tratamiento combinado.

La combinación de losartán e hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda ha demostrado reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular evaluado por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

ACCION FARMACOLOGICA

Losartán

Losartán es un antagonista oral, producido sintéticamente, de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1). La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema reninaangiotensina 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.

Página 2 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 basándonos en la relación peso-peso.

En un estudio específicamente diseñado para evaluar la incidencia de tos en pacientes tratados con losartán, comparados 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 en pacientes tratados con losartán fue similar (3,1%) a la de pacientes tratados con placebo (2,6%) o hidroclorotiazida (4,1%), mientras que la incidencia con inhibidores de la ECA fue del 8,8%.

En los pacientes hipertensos no diabéticos con proteinuria, la administración de losartán potásico reduce considerablemente esta proteinuria, la excreción fraccional de albúmina y la IgG. Losartán mantiene el índice de filtración glomerular y reduce la fracción de filtración. En general, losartán provoca un descenso del ácido úrico sérico (generalmente <0,4 mg /dl) que persiste en el tratamiento crónico. Losartán no tuvo efectos reflejos autonómicos ni un efecto sostenido sobre la noradrenalina plasmática.

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, dosis de losartán de 50 mg produjeron efectos hemodinámicos y neurohormonales positivos caracterizados por un aumento del índice cardiaco y descensos en la presión de enclavamiento capilar pulmonar, en la resistencia vascular sistémica, en la presión arterial sistémica media y en la frecuencia cardiaca y una disminución en los niveles de aldosterona y norepinefrina circulantes, respectivamente. La

Página 3 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

aparición de hipotensión se relacionó con la dosis en estos pacientes con insuficiencia cardiaca.

Estudios de hipertensión

En ensayos clínicos controlados, la administración de losartán una vez al día a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica. La determinación de la presión arterial 24 horas después de la administración, en relación a 5-6 horas después de la administración, demostró un descenso de la presión en 24 horas; se mantuvo el ritmo diurno natural. La reducción de la presión 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.

Estudio LIFE

El estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) fue un estudio aleatorio, triple ciego y activo, realizado en 9.193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda confirmada por electrocardiograma. Los pacientes fueron aleatorizados a 50 mg de losartán una vez al día o 50 mg de atenolol una vez al día. Si no se alcanzaba la presión arterial deseada (<140/90 mm de Hg), se añadía primero hidroclorotiazida (12,5 mg) y, si era necesario, entonces se incrementaba la dosis de losartán o atenolol hasta 100 mg una vez al día. Si era necesario para alcanzar la presión arterial deseada, se añadieron otros antihipertensivos, a excepción de los inhibidores de la ECA, de los antagonistas de la angiotensina II o los betabloqueantes.

La duración media del seguimiento fue de 4,8 años.

El objetivo principal fue la combinación de morbimortalidad cardiovascular determinada por una reducción en la incidencia combinada de muerte

Página 4 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La presión arterial disminuyó significativamente a niveles similares en los dos grupos. El tratamiento con losartán produjo una reducción del riesgo del 13,0% (p=0,021, IC del 95% 0,77-0,98), comparado con atenolol en los pacientes que alcanzan el objetivo principal combinado. Esto se atribuye principalmente a una reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular. El tratamiento con losartán redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25% en relación a atenolol (p=0,001, IC del 95% 0,63-0,89). Los índices de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento.

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, directamente 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 excreción de aldosterona, con los consiguientes aumentos del potasio sérico y pérdida de bicarbonato y descensos en el potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II y, por tanto, la co-administración de un antagonista de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos.

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

Losartán-Hidroclorotiazida

Se ha demostrado que ambos componentes tienen un efecto aditivo en la reducción de la presión arterial, por lo que la disminuyen en mayor grado que cada componente por separado. Este efecto se considera resultado de las acciones complementarias de ambas 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

Página 5 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 se mantiene durante un período de 24 h.

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 losartan-hidroclorotiazida no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la frecuencia cardiaca. En ensayos clínicos, a las 12 semanas de tratamiento con 50 mg de losartán/12,5 mg de hidroclorotiazida, la presión diastólica sedente mínima se redujo por término medio hasta en 13,2 mm de Hg.

Losartan-hidroclorotiazida es eficaz en la reducción de la presión arterial en hombres y mujeres, pacientes de raza negra y no de raza negra y en pacientes jóvenes (<65 años) y mayores (≥65 años) y es eficaz en todos los grados de hipertensión.

FARMACOCINÉTICA

Losartán

Absorción: Tras la administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de 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.

Página 6 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Distribución: Tanto losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en >99%. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que losartán atraviesa la barrera hematoencefálica en proporción escasa o nula.

Biotransformación: 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: 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 poliexponencialmente, con una semivida terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de una dosis de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Tanto la excreción biliar como la urinaria contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolitos.

En el hombre, tras una dosis oral de losartán marcado con 14C, aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces.

Hidroclorotiazida

Página 7 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Eliminación: 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 semivida plasmática variaba entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis oral se elimina sin modificar en 24 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión arterial

La dosificación habitual inicial y de mantenimiento es de un comprimido recubierto de **ENROMIC D 50/12.5** una vez al día. Para los pacientes que no respondan adecuadamente a esta dosis, la misma se podrá aumentar a un comprimido de **ENROMIC D 100/25** una vez al día ó dos comprimidos de **ENROMIC D 50/12.5** una vez al día.

Si un paciente no controla su presión arterial con **ENROMIC D 100/25** como monoterapia, se podrá cambiar a **ENROMIC D 50/12.5** y si luego de 3 semanas de tratamiento no se logra el control deseado, se podrá titular a **ENROMIC D 100/25**.

Hipertensión arterial severa (PAD ≥ 110 mm Hg)

La dosis inicial de tratamiento con **ENROMIC D** en hipertensión severa es de un comprimido de **ENROMIC D 50/12.5**. Para los pacientes que no respondan en forma adecuada a esta dosis luego de 2 a 4 semanas de tratamiento, la misma se podrá incrementar a un comprimido de **ENROMIC D 100/25** una vez al día. La dosis máxima es de un comprimido de **ENROMIC D 100/25** una vez al día.

No se debe administrar **ENROMIC D** a pacientes con disminución del volumen intravascular (ej. los tratados con dosis altas de diuréticos).

Hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda

La dosis inicial habitual es de 50 mg de losartán una vez al día. Si no se alcanza la presión arterial deseada con esta dosis, se podrá utilizar la

Página 8 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

combinación de **ENROMIC D 50/12.5**. Se podrá titular luego a **ENROMIC D 100/25** una vez al día, si fuese necesario.

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

No se requiere un ajuste en la dosis inicial en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (p. ej. aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min).

No se recomienda administrar **ENROMIC D** a pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) o con deterioro hepático.

No se recomiendan los comprimidos de **ENROMIC D** en pacientes sometidos a hemodiálisis.

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 **ENROMIC D**.

Uso en ancianos

Normalmente no es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación de **ENROMIC D 50/12.5** en los pacientes de edad avanzada. **ENROMIC D 100/25** no debe ser usado como terapia inicial en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

ENROMIC D está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Población pediátrica

Uso en niños y adolescentes (< 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Enromic D en niños y adolescentes. Por tanto, no se debe administrar Enromic D a niños y adolescentes.

Forma de administración

ENROMIC D puede administrarse con otros antihipertensivos.

Los comprimidos de **ENROMIC D** deben tragarse con un vaso de agua y puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Página 9 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfamidas (como hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo.
- Lactancia.
- Insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Anuria.
- El uso concomitante de losartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m2).

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).

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 Losartán-Hicroclorotiazida.

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

Página 10 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes con insuficiencia cardiaca 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.

Insuficiencia hepática:

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, Losartán-Hicroclorotiazida 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, Losartán-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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 cardiaca 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.

Hiperaldosteronismo primario:

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

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular:

Página 11 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 cardiaca:

En pacientes con insuficiencia cardiaca, 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 disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con **ENROMIC D** durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con Losartán-Hidroclorotiazida se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedar 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 **ENROMIC D** debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

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

Página 12 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hidroclorotiazida

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Hipotensión y alteración del equilibrio de electrolitos/líquidos:

Página 13 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Como con todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Debe observarse en los pacientes la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, por ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesiemia o hipopotasemia que pueden presentarse durante vómitos o diarrea intercurrentes. En estos pacientes, deberá realizarse a intervalos adecuados la determinación periódica de los electrolitos séricos. 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. 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. **ENROMIC D** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo

Página 14 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Losartán

Se ha comunicado que rifampicina y fluconazol reducen los metabolitos del principio 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 AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis

Página 15 de 26

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 co-administración de antagonistas de la angiotensina II puede llevar a un empeoramiento de la función renal. Estos cambios normalmente son reversibles.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.
El uso concomitante de losartán con estos medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, tales como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina pueden 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):

Página 16 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 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, sulfinpirazona 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 sulfinpirazona. 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):

Página 17 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 produciéndose 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 hipomagnesiemia inducida por las tiazidas puede favorecer la aparición de arritmias cardiacas 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 en entorchado) (incluyendo algunos antiarrítmicos), hipopotasemia que es un factor que predispone a torsades de pointes (taquicardia ventricular en entorchado):

- 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, amisulprida, 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

Página 18 de 26

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

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 o laxantes estimulantes:

La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente la hipopotasemia.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de **ENROMIC D** durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado el uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAIIs), los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con bloqueantes del receptor de la angiotensina 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 losartán debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Página 19 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se sabe que la exposición a Losartán-Hidroclorotiazida 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). Si la exposición a Losartán-Hidroclorotiazida 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 losartán por si se produjera hipotensión.

Hidroclorotiazida puede reducir tanto el volumen plasmático como el flujo sanguíneo uteroplacentario.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Pueden causar desequilibrios electrolíticos en el feto y, posiblemente, otras reacciones que se han observado en adultos.

Después de tratar a madres con tiazidas, se han observado casos de trombocitopenia en recién nacidos e ictericia fetal o neonatal.

Lactancia

Se desconoce si losartán se excreta por la leche humana. Sin embargo, losartán se excreta en la leche de ratas lactantes. Las tiazidas pasan a la leche humana y pueden inhibir la lactancia. Losartán-Hidroclorotiazida está contraindicado durante la lactancia debido a que existe la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante.

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.

EFECTOS ADVERSOS

Página 20 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los siguientes acontecimientos se clasifican adecuadamente por órganos del sistema y frecuencia, según la siguiente convención:

Muy frecuentes: ≥ 1/10

Frecuentes: ≥ 1/100, < 1/10

Poco frecuentes: ≥ 1/1.000, ≤ 1/100

Raras: ≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000

Muy raras: ≤ 1/10.000

Desconocida: ≤ 1/10.000

(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En ensayos clínicos con la sal losartán potásico e hidroclorotiazida, no se han observado acontecimientos adversos característicos de esta combinación de sustancias. Los acontecimientos adversos se han limitado a los comunicados previamente con la sal losartán potásico y/o hidroclorotiazida.

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, el mareo fue la única experiencia 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:

Trastornos hepatobiliares: Raras: hepatitis

Exploraciones complementarias: Raras: hiperpotasemia, elevación de ALT

Los siguientes son acontecimientos adversos adicionales que se han observado con uno de los componentes individuales y pueden ser posibles acontecimientos adversos con losartán potásico/hidroclorotiazida:

Losartán

Clasificación de órganos del sistema	**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	poco frecuentes

Página 21 de 26

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	auriculoventricular de grado II, acontecimie-nto cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)	
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 frecuente
	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 articula-ción, dolor de rodilla, dolor musculoesque-lético, dolor en el hombro, rigidez, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular	poco frecuentes
	rabdomiólisis	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos	frecuentes
	nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope	poco frecuentes
	disgeusia	no conocida
Trastornos psiquiátricos	insomnio	frecuentes
	ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria	no conocida
Trastornos renales y urinarios	disfunción renal, insuficiencia renal	frecuentes
	nicturia, frecuencia urinaria, infección urinaria	poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y	disminución de la libido, disfunción	poco frecuentes

Página 22 de 26
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de la mama	eréctil/impotencia	
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
	efectos ortostáticos relacionados con la dosis	no conocida
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 de órganos del sistema	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacción anafiláctica	raras
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
	derrame coroideo	no conocida
Trastornos vasculares	angeitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar	poco frecuentes

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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
	lupus eritematoso cutáneo	no conocida
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

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

SOBREDOSIFICACION

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Losartán-Hidroclotiazida. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse la administración de Losartán-Hidroclotiazida 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, hay limitados datos disponibles. 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

Página 24 de 26

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardiacas.No ha sido establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

FORMA de CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

PRESENTACIONES

ENROMIC D 50/12,5 - 100/25

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubierto.

Envase de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado Nº 55.719

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 – Garín, Ptdo. de Escobar

Pcia. de Buenos Aires - B1619IEA

Tel 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Página 25 de 26

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

”Este medicamento es Libre de gluten”

SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

IF-2021-95502688-APN-DERM#ANMAT

Página 26 de 26

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-95502688-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 6 de Octubre de 2021

Referencia: EX-2020-79479932- MICROSULES - Prospectos - Certificado N55.719

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.06 15:25:54 -03:00

MARINA BRAMAJO
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.06 15:25:56 -03:00