

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HYZAAR[®]
(losartana potássica/hidroclorotiazida), MSD

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

HYZAAR[®] é apresentado em caixas com 15 ou 30 comprimidos revestidos de 50/12,5 mg e caixas com 15 ou 30 comprimidos revestidos de 100/25 mg.

USO ADULTO

USO ORAL

Ingredientes ativos:

Cada comprimido revestido de 50/12,5 mg contém: 50 mg de losartana potássica e 12,5 mg de hidroclorotiazida

Cada comprimido revestido de 100/25 mg contém: 100 mg de losartana potássica e 25 mg de hidroclorotiazida.

Ingredientes inativos:

Celulose microcristalina; lactose hidratada; amido pré-gelatinizado; estearato de magnésio; hidroxipropilcelulose; hipromelose. HYZAAR[®] 100/25 também pode conter dióxido de titânio e laca de alumínio D&C N°10 (quinolina amarela).

HYZAAR[®] 50-12,5 contém 4,24mg (0,108 mEq) de potássio. HYZAAR[®] 100-25 contém 8,48 mg (0,216 mEq) de potássio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO HYZAAR[®] FUNCIONA?

HYZAAR[®] é uma combinação de um antagonista dos receptores de angiotensina II (losartana) e um diurético (hidroclorotiazida). A losartana e a hidroclorotiazida agem em conjunto para diminuir a pressão alta.

POR QUE HYZAAR[®] FOI INDICADO?

Seu médico lhe receitou HYZAAR[®] para tratamento da hipertensão (pressão alta).

Informações ao paciente sobre a doença

O que é pressão arterial?

A pressão gerada pelo seu coração ao bombear o sangue para todas as partes do corpo é chamada de pressão arterial. Sem a pressão arterial o sangue não circula pelo seu corpo. A pressão arterial normal faz parte da boa saúde. Sua pressão arterial sofre alterações durante o transcorrer do dia dependendo da atividade, do estresse e da excitação.

A leitura da pressão arterial é composta de dois números, por exemplo, 120/80 (cento e vinte por oitenta). O número mais alto mede a força enquanto seu coração está bombeando sangue. O número mais baixo mede a força em repouso, entre os batimentos cardíacos.

O que é pressão alta (ou hipertensão)?

Você tem pressão alta ou hipertensão quando a sua pressão arterial permanece alta mesmo quando você está calmo (a) e relaxado (a). A pressão alta desenvolve-se quando os vasos sanguíneos se estreitam e dificultam o fluxo do sangue.

Como saber se tenho pressão alta?

Em geral, a pressão alta não apresenta sintomas. A única maneira de saber se você tem hipertensão é medindo sua pressão arterial. Por isso, você deve medir sua pressão arterial regularmente.

Por quê a pressão alta (ou hipertensão) deve ser tratada?

Se não for tratada, a pressão alta pode causar danos a órgãos essenciais para a vida, tais como o coração e os rins. Você pode estar se sentindo bem e não apresentar sintomas, mas a hipertensão pode causar derrame (acidente vascular cerebral), ataque cardíaco (infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou cegueira.

Como a pressão alta deve ser tratada?

Após diagnosticar a hipertensão (pressão alta), seu médico pode recomendar mudanças em seu estilo de vida e também pode lhe receitar medicamentos para controlar a pressão arterial. A pressão alta pode ser tratada e controlada com o uso de medicamentos, tal como o HYZAAR®.

Seu médico pode lhe dizer qual é a pressão arterial ideal para você. Memorize este valor e obedeça ao que o médico lhe recomendou para atingir a pressão arterial ideal para a sua saúde.

Como HYZAAR® trata a pressão alta?

O ingrediente losartana de HYZAAR® reduz a pressão arterial bloqueando especificamente uma substância denominada angiotensina II. A angiotensina II normalmente estreita os vasos sanguíneos. O ingrediente losartana de HYZAAR® faz com que os vasos relaxem. O ingrediente hidroclorotiazida de HYZAAR® age fazendo com que os rins eliminem mais sal e água. Juntos, a losartana e a hidroclorotiazida reduzem a pressão alta. Embora seu médico possa lhe dizer se o medicamento está agindo por meio da medida da sua pressão arterial, provavelmente você não notará diferenças ao tomar HYZAAR®.

QUANDO NÃO DEVO TOMAR HYZAAR®?

CONTRA-INDICAÇÃO

Você não deve tomar HYZAAR® se:

- for alérgico a qualquer um de seus ingredientes (veja o item **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**).
- for alérgico a derivados das sulfonamidas (pergunte a seu médico o que são medicamentos derivados das sulfonamidas).
- não estiver urinando.

Se você não estiver certo se deve ou não iniciar o tratamento com HYZAAR®, entre em contato com seu médico.

ADVERTÊNCIAS

Uso na gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado no segundo e terceiro trimestre da gravidez.

O uso de HYZAAR® não é recomendado durante a amamentação.

Uso pediátrico

Não existe experiência com o uso de HYZAAR® em crianças. Portanto, HYZAAR® não deve ser administrado a pacientes pediátricos.

Uso em idosos

Em geral, HYZAAR® age igualmente bem, e é igualmente bem tolerado pela maioria dos pacientes adultos mais jovens e mais idosos. A maioria dos pacientes mais idosos requer a mesma dose que os pacientes mais jovens. Os pacientes mais idosos devem iniciar o tratamento com HYZAAR® 50/12,5 mg.

PRECAUÇÕES

O que devo dizer ao meu médico antes de tomar HYZAAR®?

Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que esteja apresentando ou tenha apresentado e sobre quaisquer tipos de alergias. Informe ao seu médico se tiver apresentado recentemente episódios de vômito ou diarreia .

É muito importante que seu médico saiba se você tem doença do fígado ou dos rins, gota, diabetes, lúpus eritematoso ou se está em tratamento com outros diuréticos. Nesses casos, seu médico pode achar necessário ajustar a dose dos seus medicamentos.

Informe ao seu médico (ou dentista), antes de uma cirurgia e anestesia, que está em tratamento com HYZAAR®, pois pode ocorrer queda repentina da pressão arterial associada à anestesia.

Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando HYZAAR®?

Quase todos os pacientes podem realizar estas atividades porém, até saber como você reage ao medicamento, você deve evitar atividades que exijam muita atenção (por exemplo, dirigir um automóvel ou operar máquinas perigosas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Posso tomar HYZAAR® com outros medicamentos?

Em geral, HYZAAR® pode ser tomado com outros medicamentos. Você deve, no entanto, informar seu médico sobre todos os medicamentos que esteja tomando ou pretenda tomar, incluindo os obtidos sem prescrição médica (venda livre). É importante informar seu médico se está tomando suplementos de potássio, agentes poupadores de potássio ou substitutos de sal contendo potássio, outros medicamentos para reduzir a pressão alta, outros diuréticos, resinas que reduzem os níveis altos de colesterol, medicamentos para tratar diabetes incluindo insulina, relaxantes musculares, aminas pressoras como a adrenalina, esteróides, alguns analgésicos e medicamentos para artrite, ou lítio (um medicamento utilizado para tratar um certo tipo de depressão). Sedativos, tranqüilizantes, narcóticos, álcool e analgésicos podem aumentar o efeito redutor da pressão arterial de HYZAAR®, portanto informe seu médico se estiver tomando qualquer um destes medicamentos.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso a sua saúde. Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis. Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Esse medicamento não é recomendado para crianças (veja Uso pediátrico).

COMO DEVO USAR HYZAAR®?

ASPECTO FÍSICO:

50/12,5 mg: amarelo, oval, comprimido revestido com '717' gravado em um lado e liso do outro.

100/25 mg: amarelo, oval, comprimido revestido com '747' gravado de um lado e liso do outro.

CARACTERÍSTICA ORGANOLÉPTICA

Veja **aspecto físico**.

DOSE

Pressão Alta

A dose usual de HYZAAR® para a maioria dos pacientes com pressão alta é de 1 comprimido de HYZAAR® 50/12,5 mg por dia para controlar a pressão arterial durante um período de 24 horas.

COMO USAR

HYZAAR® pode ser tomado com ou sem alimentos. Para maior comodidade e para que você se lembre com mais facilidade, procure tomar HYZAAR® no mesmo horário, todos os dias.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose?

Deve-se tomar HYZAAR® conforme a prescrição. Se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem duplicar a dose.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

HYZAAR® não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos não esperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. Na maioria dos pacientes, HYZAAR® é bem tolerado. Os efeitos adversos podem incluir tontura, urticária ou erupção cutânea. Seu médico possui uma lista mais completa dos efeitos adversos. Informe ao seu médico imediatamente se você apresentar esses sintomas ou outros sintomas incomuns.

Se apresentar uma reação alérgica com inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou da língua que possa dificultar sua respiração ou capacidade de engolir, pare de tomar HYZAAR® e procure seu médico imediatamente.

O QUE FAZER SE ALGUÉM TOMAR UMA GRANDE QUANTIDADE DE HYZAAR® DE UMA SÓ VEZ?

Em caso de superdose, avise o médico imediatamente. Os sintomas de superdose de ocorrência mais provável são queda da pressão arterial e batimentos cardíacos acelerados.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazene HYZAAR® em temperatura entre 15 e 30°C.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

FARMACOLOGIA CLÍNICA

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética

Mecanismo de Ação

Losartana-Hidroclorotiazida

Os componentes de HYZAAR[®] apresentam efeito aditivo sobre a redução da pressão arterial, reduzindo a pressão arterial a um grau maior do que qualquer um dos componentes isoladamente. Acredita-se que este efeito seja resultado de ações complementares de ambos os componentes. Além disso, como resultado de seu efeito diurético, a hidroclorotiazida aumenta a atividade plasmática de renina, aumenta a secreção de aldosterona, diminui o potássio sérico, e aumenta os níveis de angiotensina II. A administração de losartana bloqueia todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II e por meio da inibição da aldosterona poderia tender a atenuar a perda de potássio associada ao diurético.

A losartana apresenta efeito uricosúrico leve e transitório. A hidroclorotiazida causa aumentos modestos do ácido úrico; a combinação da losartana e hidroclorotiazida tende a atenuar a hiperuricemia induzida pelo diurético.

Losartana

A angiotensina II, um vasoconstritor potente, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina, e um importante determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II se liga ao receptor AT₁ encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo liso vascular, glândula adrenal, rins e coração) e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e a liberação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação de células musculares lisas. Um segundo receptor de angiotensina II foi identificado como receptor de subtipo AT₂, porém este não tem função conhecida na homeostase cardiovascular.

A losartana é um composto potente, sintético, ativo por via oral. Com base nos bioensaios de ligação e farmacológicos, a angiotensina II se liga seletivamente ao receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto a losartana como seu metabólito de ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da sua origem ou via de síntese. Ao contrário de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não apresenta efeitos agonistas.

A losartana se liga seletivamente ao receptor AT₁ e não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Além disso, a losartana não inibe a ECA (quininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Conseqüentemente, os efeitos não relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT₁, tais como a potencialização dos efeitos mediados pela bradicinina ou a geração de edema (losartana 1,7%, placebo 1,9%), não estão associados à losartana.

Hidroclorotiazida

O mecanismo do efeito anti-hipertensivo das tiazidas é desconhecido. As tiazidas não afetam usualmente a pressão arterial normal.

A hidroclorotiazida é um diurético e anti-hipertensivo. A hidroclorotiazida afeta o mecanismo tubular renal distal de reabsorção de eletrólitos. A hidroclorotiazida aumenta a excreção de sódio e de cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese pode ser acompanhada de alguma perda de potássio e bicarbonato.

O efeito diurético se inicia 2 horas após a administração oral, atinge o nível máximo em cerca de 4 horas e dura cerca de 6 a 12 horas.

Absorção

Losartana

Após a administração oral, a losartana é bem absorvida e sofre metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ativo do ácido carboxílico e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartana é de aproximadamente 33%. As médias das concentrações máximas de losartana e de seu metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo sobre o perfil de concentração plasmática da losartana quando o fármaco foi administrado com uma refeição padrão.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade oral de aproximadamente 65% a 75%. As concentrações máximas de hidroclorotiazida foram atingidas aproximadamente 2 horas após a administração.

Distribuição

Losartana

Tanto a losartana como seu metabólito ativo apresentam taxas de ligação a proteínas plasmáticas $\geq 99\%$, principalmente à albumina. O volume de distribuição da losartana é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que a losartana atravessa fracamente, quando atravessa, a barreira hematoencefálica.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária, porém não a barreira hemato-encefálica, e é excretada no leite humano.

Metabolismo

Losartana

Cerca de 14% de uma dose de losartana administrada por via intravenosa ou oral é convertida ao seu metabólito ativo. Após administração oral e intravenosa de losartana potássica marcada com ^{14}C , a radioatividade plasmática circulante é atribuída principalmente à losartana e ao seu metabólito ativo. Observou-se conversão mínima da losartana a seu metabólito ativo em cerca de 1% dos indivíduos estudados.

Além do metabólito ativo, são formados metabólitos inativos, incluindo dois importantes metabólitos formados por hidroxilação da cadeia lateral butílica e um metabólito menos importante, um glicuronídeo tetrazol N-2.

Eliminação

Losartana

Os *clearances* plasmáticos da losartana e de seu metabólito ativo são de cerca de 600 mL/min e 50 mL/min, respectivamente. Os *clearances* renais da losartana e de seu metabólito ativo são de cerca de 74 mL/min e 26 mL/min, respectivamente. Quando a losartana é administrada por via oral, cerca de 4% da dose é excretada na forma inalterada na urina, e cerca de 6% da dose é excretada na urina como metabólito ativo. A farmacocinética da losartana e de seu metabólito ativo é linear, com doses orais de losartana potássica de até 200 mg.

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas de losartana e de seu metabólito ativo declinam polixponencialmente, com meia-vida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respectivamente. Durante a administração única diária de 100 mg, a losartana e seu metabólito ativo não se acumulam de forma significativa no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação da losartana e de seus metabólitos. Após a administração de uma dose oral de losartana marcado com ^{14}C a humanos, cerca de 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58% nas fezes. Após uma dose

intravenosa de losartana marcado com ^{14}C a humanos, cerca de 43% da radioatividade é recuperada na urina e 50% nas fezes.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada, porém é eliminada rapidamente pelos rins. Quando os níveis plasmáticos foram acompanhados durante pelo menos 24 horas, observou-se que a meia-vida plasmática variou de 5,6 e 14,8 horas. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada na forma inalterada em 24 horas.

Farmacodinâmica

Losartana

A losartana inibe as respostas pressoras sistólica e diastólica a infusões de angiotensina II. No pico, 100 mg de losartana potássica inibem estas respostas em aproximadamente 85%; 24 horas após a administração de doses únicas e múltiplas, a inibição é de cerca de 26-39%.

Durante a administração de losartana, a remoção do *feedback* negativo da angiotensina II sobre a secreção de renina aumenta a atividade de renina plasmática, o que resulta em aumento da angiotensina II no plasma. Durante o tratamento crônico (6 semanas) de pacientes hipertensos com 100 mg/dia de losartana, foram observados aumentos nos níveis plasmáticos de angiotensina II de aproximadamente 2-3 vezes quando ocorreram concentrações plasmáticas máximas do fármaco. Em alguns pacientes, foram observados aumentos maiores, particularmente durante o tratamento de curto prazo (2 semanas). No entanto, a atividade anti-hipertensiva e a supressão da concentração plasmática da aldosterona foram aparentes em 2 e 6 semanas, indicando bloqueio efetivo do receptor de angiotensina II. Após a descontinuação da losartana, os níveis de atividade de renina plasmática (ARP) e de angiotensina II declinaram aos níveis anteriores ao tratamento em 3 dias. Os efeitos de HYZAAR[®] sobre os níveis de ARP e de angiotensina II foram semelhantes aos observados com 50 mg de losartana.

Uma vez que a losartana é um antagonista específico do receptor de angiotensina II tipo AT₁, esse composto não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Em um estudo que comparou os efeitos de 20 mg e de 100 mg de losartana potássica e de um inibidor da ECA nas respostas à angiotensina I, à angiotensina II e à bradicinina, a losartana demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e à angiotensina II sem afetar as respostas à bradicinina. Esse achado é compatível com o mecanismo de ação específico de losartana. Em contrapartida, o inibidor da ECA demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e aumentar as respostas à bradicinina sem alterar a resposta à angiotensina II, proporcionando assim uma diferenciação farmacodinâmica entre a losartana e os inibidores da ECA.

As concentrações plasmáticas da losartana e de seu metabólito ativo e o efeito anti-hipertensivo da losartana crescem com o aumento da dose. Como a losartana e seu metabólito ativo são ambos antagonistas do receptor de angiotensina II, contribuem para o efeito anti-hipertensivo.

Em um estudo de dose única, conduzido em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a administração de 100 mg de losartana potássica, sob condições nutricionais com altos e baixos teores de sal, não alterou a taxa de filtração glomerular, o fluxo plasmático renal efetivo ou a fração de filtração. A losartana apresentou efeito natriurético que foi mais acentuado com uma dieta pobre em sal e que pareceu não estar relacionado à inibição da reabsorção inicial proximal de sódio. A losartana também aumentou de modo transitório a excreção urinária de ácido úrico.

Em pacientes hipertensos sem diabetes com proteinúria (≥ 2 g/24 horas) tratados durante 8 semanas, a administração de 50 mg de losartana potássica titulada para 100 mg reduziu significativamente a proteinúria em 42%. A excreção fracionária de albumina e de IgG também foi significativamente reduzida. Nesses pacientes, a losartana manteve a taxa de filtração glomerular e reduziu a fração de filtração.

Em hipertensas pós-menopáusicas tratadas durante 4 semanas, a losartana potássica na dose de 50 mg não apresentou efeito sobre os níveis renais ou sistêmicos de prostaglandina.

A losartana não teve efeito sobre os reflexos autonômicos e não teve efeitos sustentados sobre a norepinefrina plasmática.

A losartana potássica, administrada em doses únicas diárias de até 150 mg, não causou alterações clinicamente importantes nos níveis de triglicérides, colesterol total ou HDL-colesterol de pacientes hipertensos em jejum. As mesmas doses de losartana não apresentaram efeito sobre os níveis de glicemia de jejum.

Em geral, a losartana reduziu os níveis séricos de ácido úrico (geralmente < 0,4 mg/dL), efeito que persistiu com a terapia crônica. Nos estudos clínicos controlados em pacientes hipertensos, nenhum paciente foi descontinuado em razão de elevações dos níveis séricos de creatinina ou de potássio.

Em um estudo de 12 semanas, de desenho paralelo conduzido em pacientes com insuficiência ventricular esquerda (Classe Funcional II-IV da *New York Heart Association*), cuja maioria estava recebendo diuréticos e/ou digitálicos, a losartana potássica administrada em doses únicas diárias de 2,5 mg, 10 mg, 25 mg e 50 mg foi comparada ao placebo. As doses de 25 mg e 50 mg produziram efeitos hemodinâmicos e neuro-hormonais positivos, que foram mantidos durante todo o estudo. As respostas hemodinâmicas foram caracterizadas por aumento do índice cardíaco e reduções de: pressão capilar pulmonar, resistência vascular sistêmica, pressão arterial sistêmica média e frequência cardíaca. A ocorrência de hipotensão foi relacionada à dose nesses pacientes com insuficiência cardíaca. Os resultados neuro-hormonais foram caracterizados por redução dos níveis circulantes de aldosterona e norepinefrina.

Hidroclorotiazida

Após a administração oral, o início da ação diurética ocorre em 2 horas e os picos de ação em cerca de 4 horas. A atividade diurética dura cerca de 6 a 12 horas.

Losartana-Hidroclorotiazida

Os componentes de HYZAAR[®] mostraram exercer efeito aditivo na pressão arterial, reduzindo-a em maior grau do que qualquer um dos componentes em monoterapia.

O efeito anti-hipertensivo de HYZAAR[®] é mantido por um período de 24 horas. Nos estudos clínicos com pelo menos um ano de duração, o efeito anti-hipertensivo foi mantido com o tratamento contínuo. Apesar da redução significativa da pressão arterial, a administração de HYZAAR[®] não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Losartana-Hidroclorotiazida

A losartana e a hidroclorotiazida quando utilizadas em combinação apresentam efeito aditivo quanto a sua eficácia anti-hipertensiva. O efeito anti-hipertensivo de HYZAAR[®] é mantido por um período de 24 horas. Nos estudos clínicos com pelo menos um ano de duração, o efeito anti-hipertensivo foi mantido com a terapia continuada. Apesar da redução significativa da pressão arterial, a administração de HYZAAR[®] não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. Nos estudos clínicos, após 12 semanas de terapia com losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg, a pressão diastólica em posição sentada, no vale, foi reduzida em até 13,2 mmHg, em média.

Em um estudo comparativo da combinação de losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg com a combinação de captopril 50 mg/hidroclorotiazida 25 mg em pacientes hipertensos jovens (< 65 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade), as respostas anti-hipertensivas foram semelhantes entre os dois tratamentos e por faixa etária. Em geral, do ponto de vista estatístico, ocorreram significativamente menos efeitos adversos clínicos relacionados ao medicamento e descontinuações por efeitos adversos clínicos com losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg do que com captopril 50 mg/hidroclorotiazida 25 mg.

Um estudo conduzido com 131 pacientes com hipertensão grave demonstrou a utilidade de HYZAAR[®] administrado como terapia inicial e em um esquema com outros agentes anti-hipertensivos após 12 semanas de terapia.

HYZAAR[®] é eficaz na redução da pressão arterial em pacientes do sexo masculino e feminino, de qualquer etnia, em pacientes jovens (< 65 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade) e é eficaz em todos os graus de hipertensão.

Hipertensão Grave (Pressão Arterial Diastólica (PAD) na posição sentada ≥110 mmHg)

A segurança e a eficácia de HYZAAR[®] como terapia inicial para hipertensão grave (PAD média na posição sentada no período basal ≥110 mmHg confirmada em 2 ocasiões distintas) foram

demonstradas em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randômico, com seis semanas de duração, que envolveu 585 pacientes com hipertensão grave. O desfecho primário foi a comparação em 4 semanas de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial diastólica (PAD, na posição sentada, no vale <90 mmHg) com losartana/hidroclorotiazida 50/12,5 mg versus pacientes tratados com losartana 50 mg titulados para 100 mg conforme necessário para atingir a meta de pressão arterial diastólica. O desfecho secundário foi uma comparação em 6 semanas de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial diastólica com losartana/hidroclorotiazida 50/12,5 mg titulado conforme necessário para losartana/hidroclorotiazida 100/25 mg versus pacientes que receberam losartana 50 mg titulados para 100 mg e depois para 150 mg. Em uma análise *post-hoc*, os pacientes que atingiram a meta de pressão arterial sistólica (na posição sentada, no vale, < 140 mmHg) foram comparados entre os 2 grupos de tratamento na 4ª e na 6ª semanas.

Após 4 semanas de terapia, mais pacientes que receberam a terapia de combinação de losartana/hidroclorotiazida 50/12,5 mg atingiram a meta de pressão arterial diastólica do que os que receberam monoterapia com losartana 50 ou 100 mg (17,6% versus 9,4%, respectivamente; $p=0,007$). Da mesma forma, após 6 semanas de terapia, mais pacientes que receberam o regime de combinação atingiram a meta de pressão arterial diastólica do que os que receberam o esquema de monoterapia (29,8% versus 12,5%, respectivamente; $p<0,001$). Além disso, mais pacientes atingiram a meta de pressão arterial sistólica com a terapia de combinação versus a monoterapia em cada ponto de tempo (4ª semana: 24,5% versus 11,9%, respectivamente, $p<0,001$; 6ª Semana: 36,9% versus 14,1%, respectivamente, $p<0,001$). A segurança e a tolerabilidade de losartana/hidroclorotiazida para pacientes com hipertensão grave foram comparáveis às da monoterapia com losartana por ocasião da primeira dose, na 4ª semana de terapia e na 6ª semana de terapia.

Losartana

A eficácia anti-hipertensiva da losartana foi demonstrada em 11 estudos controlados que envolveram 1.679 pacientes que receberam losartana, 471 pacientes que receberam placebo e 488 pacientes que receberam uma variedade de agentes comparativos. A administração única diária de losartana a pacientes com hipertensão essencial leve a moderada produziu reduções estatisticamente significativas nas pressões arteriais sistólica e diastólica; nos estudos clínicos de até um ano de duração o efeito anti-hipertensivo foi mantido. A determinação da pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em relação ao pico (5-6 horas pós-dose) demonstrou redução da pressão arterial relativamente suave durante as 24 horas. O efeito anti-hipertensivo acompanhou os ritmos diurnos naturais. A redução da pressão arterial ao final do intervalo posológico foi de aproximadamente 70-80% do efeito observado 5-6 horas pós-dose. O efeito anti-hipertensivo máximo foi atingido 3-6 semanas após o início da terapia. Apesar da redução significativa da pressão arterial, a administração de losartana não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. A descontinuação da losartana em pacientes hipertensos não resultou em rebote abrupto da pressão arterial.

A administração única diária de 50-100 mg de losartana produziu efeito anti-hipertensivo significativamente maior do que 50-100 mg de captopril administrado uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50 mg de losartana foi semelhante ao obtido com a administração única diária de 20 mg de enalapril. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50-100 mg de losartana foi comparável ao obtido com a administração única diária de 50-100 mg de atenolol. O efeito da administração única diária de 50-100 mg de losartana também foi equivalente ao efeito de 5-10 mg de felodipina de liberação prolongada em hipertensos idosos (≥ 65 anos de idade) após 12 semanas de terapia.

A losartana é igualmente eficaz em hipertensos do sexo masculino e feminino e jovens (< 65 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade). Embora a losartana tenha apresentado efeito anti-hipertensivo em todas as etnias estudadas, a exemplo de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, em pacientes hipertensos negros a resposta média à monoterapia com losartana foi menor.

Quando administrada com diuréticos tiazídicos, os efeitos redutores da pressão arterial da losartana são aproximadamente aditivos.

Uma vez que a losartana bloqueia seletivamente o local do receptor AII, espera-se que pacientes que recebem a losartana não desenvolvam tosse. Em um estudo controlado com 8 semanas de duração, a incidência de tosse em pacientes hipertensos com histórico de tosse durante a terapia

com inibidor da ECA, a incidência de tosse relatada por pacientes recebendo losartana ou um agente não associado à tosse induzida por um inibidor da ECA (hidroclorotiazida) foi semelhante e significativamente mais baixa do que em pacientes expostos novamente a um inibidor da ECA. Além disso, em uma análise global de 16 estudos clínicos duplo-cegos que envolveram 4.131 pacientes, a incidência de tosse relatada espontaneamente em pacientes que receberam losartana foi semelhante (3,1%) à de pacientes que receberam placebo (2,6%) ou hidroclorotiazida (4,1%), enquanto a incidência com os inibidores da ECA foi de 8,8%.

INDICAÇÕES

Hipertensão

HYZAAR[®] é indicado para o tratamento da hipertensão quando a terapia combinada for apropriada.

CONTRA-INDICAÇÕES

HYZAAR[®] é contra-indicado para:

- pacientes hipersensíveis a quaisquer componentes desse produto;
- pacientes com anúria;
- pacientes hipersensíveis a outras medicações derivadas das sulfonamidas.

MODO DE USO E CUIDADOS APÓS ABERTURA

Mantenha o medicamento acondicionado na sua embalagem original, a temperaturas entre 15°C e 30°C.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

HYZAAR[®] pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

HYZAAR[®] pode ser administrado com ou sem alimentos.

Hipertensão

A dose usual inicial e a dose de manutenção de HYZAAR[®] é de um comprimido de HYZAAR[®] 50/12,5 mg (losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg) uma vez ao dia. Para os pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com HYZAAR[®] 50/12,5 mg, a dose pode ser aumentada para 1 comprimido de HYZAAR[®] 100/25 mg (losartana 100 mg/hidroclorotiazida 25 mg) uma vez ao dia ou 2 comprimidos de HYZAAR[®] 50/12,5 mg uma vez ao dia. A dose máxima é de 1 comprimido de HYZAAR[®] 100/25 mg uma vez ao dia ou 2 comprimidos de HYZAAR[®] 50/12,5 mg uma vez ao dia. Em geral, atinge-se o efeito anti-hipertensivo em três semanas após o início da terapia.

O tratamento com HYZAAR[®] não deve ser iniciado para pacientes que apresentem depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes que estejam utilizando altas doses de diuréticos).

HYZAAR[®] não é recomendado para pacientes com insuficiência renal severa (depuração de creatinina \leq 30mL/min) ou para pacientes com insuficiência hepática.

Não é necessário ajuste posológico inicial de HYZAAR[®] 50-12,5 em pacientes idosos. HYZAAR[®] 100-25 não deve ser usado como tratamento inicial em pacientes idosos.

ADVERTÊNCIAS

Losartana-Hidroclorotiazida

Hipersensibilidade

Angioedema (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Insuficiência renal e hepática

HYZAAR[®] não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática ou com insuficiência renal grave (depuração de creatinina \leq 30 mL/min) (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Losartana

Insuficiência renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, têm sido relatadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal em indivíduos susceptíveis; essas alterações da função renal podem ser reversíveis perante descontinuação da terapia.

Outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina podem aumentar os níveis séricos de uréia e creatinina em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único. Efeitos semelhantes têm sido relatados com a losartana, as quais podem ser reversíveis perante descontinuação da terapia.

Hidroclorotiazida

Desequilíbrio hidroeletrólítico e hipotensão

A exemplo de todas as terapias anti-hipertensivas, pode ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de desequilíbrio hídrico ou eletrólítico, por exemplo, depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalcemia que pode ocorrer durante vômitos ou diarreias intercorrentes. Nesses pacientes, deve ser feita determinação periódica dos eletrólitos séricos, em intervalos apropriados.

Efeitos endócrinos e metabólicos

A terapia com tiazídicos pode diminuir a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajuste posológico de agentes antidiabéticos, incluindo a insulina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

As tiazidas podem reduzir a excreção urinária de cálcio e provocar elevação discreta e intermitente do cálcio sérico. Hipercalcemia acentuada pode ser evidência de hiperparatireoidismo oculto. O tratamento com tiazidas deve ser descontinuado antes de serem realizados testes para avaliação da função das paratireóides.

Elevações nos níveis de colesterol e de triglicérides podem estar associadas com a terapia diurética com tiazídicos. A terapia com tiazídicos pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos pacientes. Uma vez que a losartana reduz o ácido úrico, a losartana em combinação com a hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida por diuréticos.

Outros

Em pacientes recebendo tiazidas, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica. Foi relatada exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico com o uso de tiazidas.

GRAVIDEZ

Categorias C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres).

Quando utilizados durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, os medicamentos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e até morte do feto em desenvolvimento. Quando houver confirmação de gravidez, a terapia com HYZAAR® deve ser descontinuada o mais rapidamente possível.

Embora não haja experiência com o uso de HYZAAR® em mulheres grávidas, estudos com losartana potássica em animais demonstraram danos fetal e neofetal e morte, cujo mecanismo acredita-se que seja farmacologicamente mediado pelos efeitos no sistema renina-angiotensina. Em seres humanos, a perfusão renal fetal, que depende do desenvolvimento do sistema renina-angiotensina, começa no segundo trimestre; assim, o risco para o feto aumenta se HYZAAR® for administrado durante o segundo ou terceiro trimestres da gravidez.

As tiazidas cruzam a barreira placentária e aparecem no sangue do cordão umbilical. A utilização rotineira de diuréticos em mulheres grávidas saudáveis não é recomendada e expõe a mãe e o feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que ocorreram em adultos. Os diuréticos não evitam o desenvolvimento de toxemia da gravidez e não há evidência satisfatória de que sejam úteis para o tratamento da toxemia.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez.

Nutrizes

Não se sabe se a losartana é excretada no leite materno. As tiazidas aparecem no leite materno. Em razão do potencial de efeitos adversos para o lactente, deve-se decidir pela interrupção do medicamento ou da amamentação, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico

Ainda não foram estabelecidas a eficácia e a segurança em crianças.

Uso em Idosos

Em estudos clínicos, não houve diferenças clinicamente significativa nos perfis de eficácia e de segurança de HYZAAR® em pacientes idosos (\geq 65 anos de idade) e em pacientes mais jovens (< 65 anos de idade).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Losartana

Não foram identificadas interações medicamentosas de significado clínico com os seguintes compostos avaliados nos estudos de farmacocinética clínica; hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital (veja: Hidroclorotiazida, **álcool**, **barbituratos ou narcóticos**, a seguir), cetoconazol e eritromicina. Houve relatos de que a rifampina e o fluconazol reduzem os níveis do metabólito ativo. As consequências clínicas dessas interações não foram avaliadas.

A exemplo de outros compostos que bloqueiam a angiotensina II ou seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos de sais contendo potássio podem aumentar o potássio sérico.

A exemplo de outros fármacos que afetam a excreção de sódio, a excreção de lítio pode ser reduzida. Portanto os níveis séricos de lítio devem ser monitorados cuidadosamente quando sais de lítio forem administrados concomitantemente com antagonistas dos receptores de angiotensina II.

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores de COX-2) podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros medicamentos anti-hipertensivos. Portanto, o efeito anti-hipertensivo dos antagonistas dos receptores de angiotensina II podem ser atenuados pelos AINES incluindo os inibidores seletivos de COX-2.

Em alguns pacientes com função renal comprometida que estão sendo tratados com medicamentos antiinflamatórios não esteroidais, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a co-administração dos antagonistas dos receptores de angiotensina II pode resultar em aumento da deterioração da função renal incluindo possível insuficiência renal aguda que em geral é reversível.

Hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com os diuréticos tiazídicos:

Álcool, barbituratos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (orais ou insulina): pode ser necessário ajuste posológico do antidiabético.

Outras medicações anti-hipertensivas: efeito aditivo.

Colestiramina e resinas de colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica. Doses únicas de colestiramina ou de resinas de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem sua absorção no trato gastrointestinal em até 85 e 43%, respectivamente.

Corticosteróides, ACTH: intensificam a depleção eletrolítica, particularmente hipocalcemia.

Aminas pressoras (por exemplo, adrenalina): possível redução das respostas às aminas pressoras, mas não o suficiente para impedir o seu uso.

Relaxantes não despolarizantes do sistema musculoesquelético (exemplo, tubocurarina): possível aumento da resposta ao relaxante muscular.

Lítio: agentes diuréticos reduzem a depuração renal de lítio e aumentam o risco de toxicidade por lítio; o uso concomitante não é recomendado. Consulte as bulas das preparações de lítio antes de utilizá-las.

Medicações antiinflamatórias não esteroidais incluindo inibidores da ciclooxigenase-2: em alguns pacientes, a administração de agentes antiinflamatórios não esteroidais incluindo um inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos.

Interações com exames laboratoriais: Em razão do seu efeito no metabolismo do cálcio, as tiazidas podem interferir nos testes de função da paratireóide (veja **ADVERTÊNCIAS**).

REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos com losartana potássica/hidroclorotiazida, não foram observados efeitos adversos peculiares a esta combinação. Os efeitos adversos foram limitados àqueles anteriormente relatados para losartana potássica e/ou hidroclorotiazida. A incidência global de efeitos adversos relatados com esta combinação foi comparável a observada com o placebo. A porcentagem de descontinuações da terapia também foi comparável à do placebo.

Em geral, o tratamento com losartana potássica/hidroclorotiazida foi bem tolerado. Na maioria dos casos, os efeitos adversos foram leves e de natureza transitória e não exigiram a descontinuação da terapia.

Em estudos clínicos controlados em hipertensão essencial, tontura foi o único efeito adverso relatado como relacionada ao medicamento e que ocorreu a uma incidência maior do que a observada com o placebo em 1% ou mais dos pacientes que receberam losartana potássica/hidroclorotiazida.

Reações Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização:

Hipersensibilidade: reações anafiláticas, angioedema, incluindo edema de laringe e glote com obstrução das vias aéreas e/ou edema de face, lábios, faringe e/ou língua em pacientes que receberam losartana; alguns destes pacientes apresentaram anteriormente angioedema com outros medicamentos, inclusive com inibidores da ECA. Raramente foi relatada vasculite, inclusive púrpura de Henoch-Schoenlein, com a losartana.

Gastrintestinal: hepatite foi raramente relatada em pacientes que receberam losartana, diarreia.

Respiratório: foi relatada tosse com uso de losartana.

Pele: foram relatadas urticária e eritema com losartana.

Outras reações adversas que foram observadas com um dos componentes individuais e que podem ser reações adversas potenciais de HYZAAR®:

Losartana

Erupção cutânea, efeitos ortostáticos, dor abdominal, astenia/fadiga, dor torácica, edema/inchaço, palpitação, taquicardia, dispepsia, náuseas, lombalgia, câibras, cefaléia, insônia, tosse, congestão nasal, faringite, distúrbio sinusal, infecção respiratória do trato superior, enxaqueca, anormalidades da função hepática, anemia, mialgia, artralgia, prurido, disgeusia, vômito.

Hidroclorotiazida

Anorexia, irritação gástrica, náuseas, vômitos, câibras, diarreia, constipação, icterícia (icterícia colestática intra-hepática), pancreatite, sialoadenite, vertigem, parestesias, cefaléia, xantopsia, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, púrpura, fotossensibilidade, febre, angite necrotizante (vasculite) (vasculite cutânea), desconforto respiratório (incluindo pneumonite e edema pulmonar), necrólise epidérmica tóxica, hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico, incluindo hiponatremia e hipocalcemia, disfunção renal, nefrite intersticial, insuficiência renal, espasmo muscular, fraqueza, inquietação, visão turva transitória.

Achados de Testes Laboratoriais

Em estudos clínicos controlados, alterações clínicas importantes nos parâmetros laboratoriais padrão foram raramente associadas à administração de HYZAAR®. Hipercalemia (potássio sérico > 5,5 mEq/L) ocorreu em 0,7% dos pacientes; mas nesses estudos, não foi necessária a descontinuação

de HYZAAR® em razão da hipercalemia. Raramente ocorreram elevações de ALT, em geral solucionadas com a descontinuação da terapia.

SUPERDOSE

Não há informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdose com HYZAAR®. O tratamento é sintomático e de suporte. A terapia com HYZAAR® deve ser descontinuada e o paciente deve ser cuidadosamente observado. As medidas sugeridas incluem indução de vômito se a ingestão for recente e correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico, do coma hepático e da hipotensão, por meio dos procedimentos de rotina.

Losartana

Há pouca informação disponível com relação à superdose em seres humanos. As manifestações mais prováveis de superdose seriam hipotensão e taquicardia; poderia ocorrer bradicardia com a estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, tratamento de suporte deverá ser instituído.

Nem a losartana nem o seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

Os sinais e sintomas mais comumente observados são aqueles causados pela depleção eletrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e pela desidratação resultante de diurese excessiva. Se também for administrado um digitálico, a hipocalemia pode acentuar arritmias cardíacas.

Não foi estabelecido o grau de remoção da hidroclorotiazida por hemodiálise.

ARMAZENAGEM

Mantenha o medicamento acondicionado em temperatura entre 15°C e 30°C.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

DIZERES LEGAIS

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.
Registro MS - 1.0029.0013
Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Produzido por:
HYZAAR® 50/12,5 mg:
Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.
Av. División del Norte 3377 - Colonia Xotepingo, México, D.F.

HYZAAR® 100/25 mg:
Merck Sharp & Dohme - Shotton Lane - Cramlington
Northumberland NE23 3JU - United Kingdom

Embalado por:
Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.
Av. División del Norte 3377 - Colonia Xotepingo, México, D.F.

Importado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/ 0001-34 - Brasil

® Marca registrada de E.I. du Pont de Nemours e Company, Wilmington, Delaware, EUA.

WPC 042006

MSD *On Line* 0800-0122232
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.