FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

losartán/hidroclorotiazida cinfa 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
losartán/hidroclorotiazida cinfa 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

losartán/hidroclorotiazida cinfa 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Cada comprimido contiene 50 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 70,31 mg de lactosa monohidrato.

losartán/hidroclorotiazida cinfa 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Cada comprimido contiene 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimidos contiene 140,61 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos y de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Losartán/hidroclorotiazida está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con losartán o hidroclorotiazida solos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión
Losartán e hidroclorotiazida no está indicado como tratamiento inicial, excepto en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con losartán potásico o hidroclorotiazida solos.
Se recomienda el ajuste de dosis con los componentes individuales (losartán e hidroclorotiazida).

Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente.

La dosis recomendada de mantenimiento de losartán/hidroclorotiazida es un comprimido de 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartán/12,5 mg de HCTZ) una vez al día. Para los pacientes que no respondan adecuadamente a 50 mg de losartán /12,5 mg de HCTZ, la dosis puede aumentarse a un comprimido de losartán/hidroclorotiazida 100 mg/25 mg (100 mg de losartán/25 mg de HCTZ) una vez al día. La dosis máxima es un comprimido de losartán/hidroclorotiazida 100 mg/25 mg una vez al día. En general, el efecto antihipertensivo se alcanza a las tres o cuatro semanas de iniciar el tratamiento.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se requiere un ajuste en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada (p. ej. aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min). No se recomiendan los comprimidos de losartán e hidroclorotiazida en pacientes sometidos a hemodiálisis. No deben usarse los comprimidos de losartán/HCTZ en pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular
Debe corregirse la depleción de volumen y/o sodio antes de la administración de los comprimidos de losartán/HCTZ.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
Losartán/HCTZ está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Uso en pacientes de edad avanzada
Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Uso en niños y adolescentes (< 18 años)
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de losartán/hidroclorotiazida en niños y adolescentes. Por tanto, no se debe administrar losartán/hidroclorotiazida a niños y adolescentes.

Forma de administración
Losartán/hidroclorotiazida puede administrarse con otros medicamentos antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).
Los comprimidos de losartán/hidroclorotiazida deben tragarse enteros con un vaso de agua.
Losartán/hidroclorotiazida puede administrarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a sustancias derivadas de las sulfamidas.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- 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 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Losartán

Angioedema
Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) (ver sección 4.8).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

losartán/hidroclorotiazida (ver secciones 4.2 y 4.3).

Alteración del equilibrio electrolítico
Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes y deberán ser solucionadas. Por tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio y los valores de aclaramiento de creatinina; especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia 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, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim) (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática
Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, losartán/hidroclorotiazida 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 (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

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 notificado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Trasplante renal
No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

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

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular
Al igual que con cualquier medicamento 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.

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo losartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentan dolor abdominal,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con losartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Diferencias étnicas
Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (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 ARAIIs durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial,el tratamiento de las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. En caso de embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAIIs, y si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
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 (ver secciones 4.5 y 5.1).
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

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico
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, p. ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia 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 medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina (ver sección 4.5). La diabetes mellitus 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 provocar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Dado que losartán

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

disminuye el ácido úrico, losartán en combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Trastornos oculares

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 con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio brusco de la disminución de agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, se producen en un plazo de entre unas horas y unas semanas después del inicio de la administración del medicamento. Sin tratamiento, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede llevar a la pérdida de visión permanente. El tratamiento principal es suspender la ingesta del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se controla la presión intraocular, se debe considerar la necesidad inmediata de tratamientos médicos o quirúrgicos. Los factores de riesgo para que aparezca glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Insuficiencia hepática
Las tiazidas se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que puede causar colestasis intrahepática, ya que alteraciones leves del equilibrio hídrico y electrolítico pueden provocar un coma hepático.

Losartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

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 hidroclorotiazida 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 (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar losartán/hidroclorotiazida cinfa y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

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 notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Prueba antidopaje
Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Losartán

Se ha notificado 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, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim), 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 medicamentos 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 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 pacientes de edad avanzada. 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 medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de antagonistas de los receptores 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-angiotensina-aldosterona (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 (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Otros medicamentos que inducen hipotensión como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina: el uso concomitante de losartán con estos medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, pueden aumentar el riesgo de hipotensión.

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

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos
Puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Medicamentos antidiabéticos (medicamentos orales e insulina)
El tratamiento con tiazidas puede afectar a la tolerancia de la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del medicamento antidiabético. La metformina debe usarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible fallo renal funcional ligado a hidroclorotiazida.

Otros medicamentos 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 no despolarizantes del músculo esquelético (p. ej., tubocurarina)
Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

Litio
Los medicamentos 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 al alopurinol.

Medicamentos anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)
Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Medicamentos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)
Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar su efecto mielosupresor.

Salicilatos
En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Metildopa
Ha habido informes aislados de anemia hemolítica 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 hipomagnesemia inducida por las tiazidas puede favorecer la aparición de arritmias cardiacas inducidas por digitálicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico:
Se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico y electrocardiograma (ECG) cuando losartán/ hidroclorotiazida se administra con medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico (p. ej. glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes medicamentos que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular) (incluyendo algunos antiarrítmicos),al ser la hipopotasemia un factor que predispone a torsades de pointes (taquicardia):

- 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 prescriben suplementos de calcio, se deben vigilar las concentraciones séricas de calcio y en consecuencia, ajustar la dosis de calcio.

Interacciones con las pruebas de laboratorio
Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea (ver sección 4.4).

Carbamazepina
Riesgo de hiponatremia sintomática. 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 medicamentos con yodo. Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.

Amfotericina B (parenteral), corticoesteroides, ACTH, laxantes estimulantes o glicirricina (que se encuentra en el regaliz)
La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente la hipopotasemia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAIIs)

No se recomienda el uso de ARAIIs durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAIIs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores de los Receptores de Angiotensina II (ARAIIs), los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial, las pacientes que estén planificando 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, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAIIs y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (disfunción renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si la exposición a ARAIIs 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 ARAIIs por si se produjera hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida
La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente, durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión placentofetal y puede producir efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe administrase en mujeres embarazadas con hipertensión esencial excepto en las raras situaciones en las que no pueda utilizarse otro tratamiento.

Lactancia

Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAIIs)
Dado que no hay información disponible sobre el uso de losartán durante la lactancia no se recomienda el uso de losartán/hidroclorotiazida y se prefieren tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de recién nacidos o bebés prematuros.

Hidroclorotiazida
Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis altas que provocan una intensa diuresis pueden inhibir la secreción de leche materna. No se recomienda el uso de losartán/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7. 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 concreto al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se clasifican adecuadamente según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia, según la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy raras	< 1/10.000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

En ensayos clínicos con la sal losartán potásico e hidroclorotiazida, no se han observado reacciones adversas características de esta combinación de sustancias. Las reacciones adversas se han limitado a las observadas previamente con la sal losartán potásico y/o hidroclorotiazida.

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa notificada como relacionada con el medicamento 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, hay otras reacciones adversas notificadas después de la introducción del medicamento en el mercado, como sigue:

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

Las siguientes son reacciones adversas adicionales que se han observado con uno de los componentes individuales y pueden ser posibles reacciones adversas con losartán potásico/hidroclorotiazida:

Losartán

Las siguientes reacciones adversas se han notificado para losartán en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización:

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 auriculoventricular de grado II, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilaciones auriculares, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)	poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo, acúfenos	poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, ardor/picor en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual	poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia	frecuentes
	estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos, estreñimiento crónico	poco frecuentes
	angioedema intestinal	rara
	pancreatitis	no conocida
Trastornos generales y alteraciones en	astenia, fatiga, dolor torácico	frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

el lugar de administración	edema facial, edema, fiebre	poco frecuentes
	síntomas tipo gripal, 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 articular, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor en el hombro, rigidez musculoesquelética, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular	poco frecuentes
	rabdomiólisis	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareo	frecuentes
	nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope	poco frecuentes
	disgeusia	no conocida
Trastornos psiquiátricos	insomnio	frecuentes
	ansiedad, trastorno de ansiedad, trastorno de angustia, confusión, depresión, sueños anormales, trastorno del sueño, somnolencia, deterioro de la memoria	poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	deterioro renal, insuficiencia renal	frecuentes
	nicturia, frecuencia urinaria, infección del tracto urinario	poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	libido disminuida, disfunción eréctil/impotencia	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, infección del tracto respiratorio superior, 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, urticaria, sudoración	poco frecuentes
Trastornos vasculares	vasculitis	poco frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	efectos ortostáticos relacionados con la dosis	no conocida
Exploraciones complementarias	hiperpotasemia, leve reducción del hematocrito y la hemoglobina, hipoglucemia	frecuentes
	leve aumento de las concentraciones séricas 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**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacción anafiláctica	rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	insomnio	poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	cefalalgia	frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa transitoria, xantopsia	poco frecuentes
	derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado	no conocida
Trastornos vasculares	angeítis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	dificultad respiratoria que incluye neumonitis y edema pulmonar	poco frecuentes
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	sialoadenitis, espasmos, 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
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 renales y urinarios	glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal	poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, mareo	poco frecuentes

Descripción de determinadas reacciones adversas
Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con losartán/hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse el tratamiento de losartán/hidroclorotiazida 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 puede ser hipotensión y taquicardia; se puede producir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, se debe suministrar tratamiento de soporte.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

Hidroclorotiazida
Los signos y síntomas observados con más frecuencia son los producidos por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardiacas.

No ha sido establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09DA01.

Losartán/hidroclorotiazida
Se ha demostrado que los componentes de losartán/hidroclorotiazida 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 los niveles de angiotensina II. La administración de losartán bloquea todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II y, mediante la inhibición de la aldosterona, podría tender a atenuar la pérdida de potasio originada por el diurético.

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

El efecto antihipertensivo de losartán/hidroclorotiazida 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 losartán/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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

presión diastólica sedente mínima se redujo por término medio hasta en 13,2 mmHg.

Losartán/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.

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 renina-angiotensina y un determinante importante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT1, que se encuentra en muchos tejidos (p. ej., músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y produce varias e importantes acciones biológicas, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas.

Losartán bloquea selectivamente el receptor AT1. In vitro e in vivo, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

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

Durante la administración de losartán, la supresión de la retroalimentación negativa que ejerce la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento en la actividad de la renina plasmática. El aumento de la actividad de la renina plasmática produce elevaciones plasmáticas de la angiotensina II. Incluso a pesar de estos aumentos, se mantiene la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II. Tras la interrupción del tratamiento con losartán, los valores de la actividad de la renina plasmática y de angiotensina II se redujeron en 3 días hasta alcanzar el valor basal.

Tanto losartán como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2. 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 notificada por pacientes que recibieron losartán o hidroclorotiazida fue similar y significativamente menor que la de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA. Además, en un análisis global de 16 ensayos clínicos doble ciego, en 4.131 pacientes, la incidencia de tos notificada 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 25 y 50 mg produjeron efectos hemodinámicos y neurohormonales positivos, caracterizados por un aumento del índice cardíaco y descensos en la presión de enclavamiento capilar pulmonar, en la resistencia vascular sistémica, en la presión arterial sistémica media y en la frecuencia cardíaca, y una disminución en los niveles de aldosterona y norepinefrina circulantes, respectivamente. La aparición de hipotensión se relacionó con la dosis en estos pacientes con insuficiencia cardíaca.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 arterial en 24 horas; se mantuvo el ritmo diurno natural. La reducción de la presión arterial al final del intervalo de dosificación fue 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 cardíaca.

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 con control 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 mmHg), 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 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.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a un tratamiento estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron reacciones adversas y reacciones adversas graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

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 en orina y pérdida de bicarbonato y descensos en el potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II y, por tanto, la coadministración 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 24 horas.

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. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Losartán
Tras la administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones máximas medias de losartán y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1 hora y de 3-4 horas, respectivamente. Cuando se administró el medicamento con una comida estándar no se produjeron efectos clínicamente importantes sobre el perfil de concentración plasmática de losartán.

Distribución

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

Hidroclorotiazida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Biotransformación

Losartán
Alrededor del 14% de una dosis de losartán administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con ^{14}C, la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a losartán y a su metabolito activo. En aproximadamente el 1% de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de losartán en su metabolito activo.

Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, incluidos dos metabolitos importantes formados por hidroxilación de la cadena lateral butilo y un metabolito menor, un glucurónido N-2 tetrazol.

Eliminación

Losartán
El aclaramiento plasmático de losartán y de su metabolito activo es de unos 600 ml/min y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de losartán y de su metabolito activo es de unos 74 ml/min 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 ^{14}C, aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces.

Hidroclorotiazida
La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina rápidamente por el riñón. Cuando las concentraciones plasmáticas se controlaron durante al menos 24 horas, se observó que la 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.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Características en los pacientes

Losartán/hidroclorotiazida
Las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo y la absorción de hidroclorotiazida, observadas en pacientes de edad avanzada hipertensos, no son significativamente diferentes de las observadas en jóvenes hipertensos.

Losartán
Tras la administración oral a pacientes con cirrosis hepática, inducida por el alcohol, leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo eran, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que las observadas en voluntarios varones jóvenes.
Los estudios farmacocinéticos demostraron que el AUC de losartán en varones sanos japoneses y no japoneses no es diferente. Sin embargo, el AUC del metabolito ácido carboxílico (E-3174) parece ser

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

diferente entre los dos grupos, con una exposición aproximadamente 1,5 veces superior en los individuos japoneses que en los no japoneses. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.
Ni losartán ni su metabolito activo pueden ser eliminados por hemodiálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

El potencial tóxico de la combinación de losartán/hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad crónica hasta 6 meses de duración en ratas y perros tras la administración oral, y los cambios observados en estos estudios con la combinación se produjeron principalmente por el componente losartán. La administración de la combinación losartán/hidroclorotiazida produjo un descenso en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en el N-urea en plasma, un descenso en el peso del corazón (sin relación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones en la membrana mucosa, úlceras, erosiones, hemorragias).

No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos tratados con la combinación losartán/hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, evidenciada por un ligero aumento en las costillas supernumerarias de la generación F_1, cuando las hembras eran tratadas antes y durante la gestación. Como se ha observado en estudios con losartán solo, cuando las ratas preñadas eran tratadas con la combinación losartán/hidroclorotiazida durante la última etapa de la gestación y/o lactancia, se produjeron reacciones adversas fetales y neonatales, incluyendo toxicidad renal y muerte fetal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Celulosa microcristalina,
Almidón de maíz pregelatinizado,
Lactosa monohidrato,
Estearato de magnesio.

Recubrimiento
Hidroxipropilcelulosa,
Hipromelosa,
Dióxido de titanio (E-171),
Óxido de hierro amarillo (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC. Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en blísteres de PVC-PE-PVDC/ Aluminio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cada envase contiene 28 o 500 (envase clínico) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

losartán/hidroclorotiazida cinfa 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.057
losartán/hidroclorotiazida cinfa 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.056

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios