

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 50 mg/12,5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 100 mg/25 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes:

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 50 mg/12,5 mg:

Cada comprimido contiene 26,9 mg de lactosa monohidrato.

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 100 mg/25 mg:

Cada comprimido contiene 53,8 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 50 mg/12,5 mg son comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, redondos y biconvexos.

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 100 mg/25 mg son comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, redondos y biconvexos.

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

Hipertensión

Losartán e hidroclorotiazida no están indicados 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.

Losartán/Hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg

La dosis habitual de mantenimiento es un comprimido de losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg una vez al día. Para pacientes que no respondan adecuadamente a losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg, la dosis puede aumentarse como máximo a dos comprimidos de losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg o a 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.

Losartán/Hidroclorotiazida 100 mg/25 mg

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Uso en niños y adolescentes (< 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de losartán/hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Losartán/hidroclorotiazida no se debe administrar a niños y adolescentes.

Forma de administración

Losartán/hidroclorotiazida puede administrarse con otros antihipertensivos.

Losartán/hidroclorotiazida, los comprimidos deben tragarse con un vaso de agua.

Losartán/hidroclorotiazida puede administrarse con o sin alimentos.

Forma de administración

Vía oral

Irbesartán se debe tomar una vez al día con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfamidas (como hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver sección 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 m²) (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 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 cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de losartán/hidroclorotiazida junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

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 aliskiren 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 aliskiren (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 estrecha y frecuente 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.

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 sección 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 cardíaca grave o con disfunción renal preexistente).

Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal

pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

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

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica o enfermedad cerebrovascular podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal, existe al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Diferencias étnicas

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina al igual que los inhibidores de la ECA, son aparentemente menos eficaces, disminuyendo más 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 ARAs II durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con ARAs II se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con ARAs II debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver sección 4.3 y 4.6).

Hidroclorotiazida

Hipotensión y alteración del equilibrio de electrolitos/líquidos

Como con todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Debe observarse en los pacientes la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, por ej., depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, 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 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 precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Dado que losartán disminuye el ácido úrico, losartán en combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Insuficiencia hepática

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

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

Otras

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

Test Antidopaje

Hidroclorotiazida puede dar positivo en un control antidopaje.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de losartán/hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años. Losartán/hidroclorotiazida no se debe utilizar en niños y adolescentes.

Advertencias sobre excipientes

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

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 o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede provocar aumentos en 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 monitorizarse 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 la angiotensina II puede llevar a un empeoramiento de la función renal. Estos cambios normalmente son reversibles.

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

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 aliskiren, 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).

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.

Antidiabéticos (orales e insulina)

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

Otros antihipertensivos

Efecto aditivo.

Resinas colestiramina y colestipol

En presencia de resinas de intercambio aniónico se altera la absorción de hidroclorotiazida. Las dosis únicas de las resinas colestiramina o colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reduce su absorción en el tubo digestivo hasta en un 85% y 43 %, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH

Depleción de electrolitos intensificada, en particular la hipopotasemia.

Aminas presoras (p. ej., adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no suficiente para excluir su empleo.

Relajantes de los músculos esqueléticos no despolarizantes (p. ej., tubocurarina)

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

Litio

Los diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por litio; no se recomienda su uso concomitante.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)

Pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede

aumentar el nivel sérico de ácido úrico. Pueden ser necesarios aumentos de la dosis de probenecid o de sulfipirazona. La coadministración de una tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno)

Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al disminuir la motilidad gastrointestinal y el índice de vaciado del estómago.

Agentes citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar su efecto mielosupresor.

Salicilatos

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

Metildopa

Ha habido informes aislados de anemia hemolítica 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 cardíacas inducidas por digitalis.

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico

Se recomienda el control periódico del potasio sérico y electrocardiograma cuando losartán/hidroclorotiazida se administran con medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico (p. ej., glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes medicamentos que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular en entorchado) (incluyendo algunos antiarrítmicos), hipopotasemia que es un factor que predispone a torsades de pointes (taquicardia ventricular en entorchado):

- antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- antiarrítmicos de la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- algunos antipsicóticos (p. ej., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- otros (p. ej., bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Sales de calcio

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una excreción reducida. Si se recetan suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben vigilarse y la dosis de calcio se ajustará debidamente.

Interacciones con las pruebas de laboratorio

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea (ver 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 productos con yodo. Se debe rehidratar a los pacientes antes de la

administración.

Anfotericina B (parenteral), corticosteroides, ACTH o laxantes estimulantes, o glicirricina (contenida en el regaliz)

Hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente la hipopotasemia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAs II)

No se recomienda el uso de losartán/hidroclorotiazida durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de losartán/hidroclorotiazida 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 del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque que no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la Angiotensina II (ARAIIs), los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con bloqueantes del receptor de la angiotensina se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartán/hidroclorotiazida debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAIIs el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) 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 losartán por si se produjera hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Hay limitada experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales son insuficientes.

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

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

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

Lactancia

Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAs II)

Losartán

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, especialmente durante la lactancia de recién nacidos o niños prematuros.

Hidroclorotiazida

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar maquinaria debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo pueden aparecer ocasionalmente mareos o somnolencia, en particular al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

4.8. Reacciones adversas

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

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$

Muy raras: $\leq 1/10.000$

Desconocida: $\leq 1/10.000$ (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, el mareo fue la única experiencia adversa comunicada como relacionada con el 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, además hay reacciones adversas adicionales comunicadas después de la introducción del producto en el mercado, como sigue:

Trastornos hepatobiliares

Raras: hepatitis.

Exploraciones complementarias

Raras: hiperpotasemia, elevación de ALT.

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

Losartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia, púrpura de Schoenlein Henoch, equimosis, hemólisis.

Trastornos del sistema inmunitario

Raras: reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia, gota.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio.

Poco frecuentes: ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos.

Poco frecuentes: nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope.

Desconocida: disgeusia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa, escozor/picor en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo, tinnitus.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular).

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: vasculitis.

Desconocida: efectos ortostáticos relacionados con la dosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos, infección respiratoria, congestión nasal, sinusitis, trastorno del seno.

Poco frecuentes: molestias en la faringe, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia.

Poco frecuentes: estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Desconocida: anomalías en la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubor, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, urticaria, sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: calambre muscular, dolor de espalda, dolor en la pierna, mialgia.

Poco frecuentes: dolor en el brazo, hinchazón de la articulación, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor en el hombro, rigidez, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: nicturia, frecuencia urinaria, infección urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disminución de la libido, impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, fatiga, dolor en el pecho.

Poco frecuentes: edema facial, fiebre.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: hiperpotasemia, leve reducción del hematocrito y la hemoglobina.

Poco frecuentes: leve aumento de los niveles séricos de urea y creatinina. Muy raras: aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina.

Hidroclorotiazida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa transitoria, xantopía.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: sialoadenitis, calambre, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica.

Desconocida: lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fiebre, mareos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 de losartán/hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse la administración 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 sería hipotensión y taquicardia; se puede producir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, se debe suministrar tratamiento de soporte.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinación que contiene un antagonista del receptor de la angiotensina II (tipo AT1) y un diurético tiazídico, antihipertensivo, 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 presión diastólica sedente mínima se redujo por término medio hasta en 13,2 mm de Hg.

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 AT1 que por el receptor AT2. El metabolito activo es 10-40 veces más activo que losartán basándonos en la relación peso-peso.

En un estudio específicamente diseñado para evaluar la incidencia de tos en pacientes tratados con losartán, comparados con pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos comunicada por pacientes que recibieron losartán o hidroclorotiazida fue similar y significativamente menor que la de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Además, en un análisis global de 16 ensayos clínicos doble ciego, en 4.131 pacientes, la incidencia de tos comunicada espontáneamente en pacientes tratados con losartán fue similar (3,1%) a la de pacientes tratados con placebo (2,6%) o hidroclorotiazida (4,1%), mientras que la incidencia con inhibidores de la ECA fue del 8,8%.

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

Losartán no tuvo efectos reflejos autonómicos ni un efecto sostenido sobre la noradrenalina plasmática.

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, dosis de losartán de 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.

Estudios de hipertensión

En ensayos clínicos controlados, la administración de losartán una vez al día a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica. La determinación de la presión arterial 24 horas después de la administración, en relación a 5-6 horas después de la administración, demostró un descenso de la presión en 24 horas; se mantuvo el ritmo diurno natural. La reducción de la presión arterial al final del intervalo de dosificación fue de aproximadamente el 70-80% del efecto observado 5-6 horas después de la dosis.

La supresión de losartán en pacientes hipertensos no produjo un rebote brusco de la presión arterial. A pesar del descenso importante de la presión arterial, losartán no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia 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 (“Losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension”) fue un estudio aleatorio, triple ciego y activo, realizado en 9.193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda confirmada por electrocardiograma. Los pacientes fueron aleatorizados a 50 mg de losartán una vez al día o 50 mg de atenolol una vez al día. Si no se alcanzaba la presión arterial deseada (<140/90 mm de Hg), se añadía primero hidroclorotiazida (12,5 mg) y, si era necesario, entonces se incrementaba la dosis de losartán o atenolol hasta 100 mg una vez al día. Si era necesario para alcanzar la presión arterial deseada, se añadieron otros antihipertensivos, a excepción de los inhibidores de la ECA, de los antagonistas de la angiotensina II o los betabloqueantes.

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

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

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce completamente el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas actúan sobre el mecanismo tubular renal de la reabsorción de electrolitos, directamente aumentando la excreción de sodio y de cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y aumenta la excreción de aldosterona, con los consiguientes aumentos del potasio sérico y pérdida de bicarbonato y descensos en el potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II y, por tanto, la 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 durante 24 horas.

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 farmacológicas, 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 concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia 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 e insuficiencia 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 aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

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 $\geq 99\%$. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que losartán atraviesa la barrera hematoencefálica en proporción escasa o nula.

Hidroclorotiazida

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

Biotransformación

Losartán

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

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

Eliminación

Losartán

El aclaramiento plasmático de losartán y de su metabolito activo es de unos 600 y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de losartán y de su metabolito activo es de unos 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra losartán por vía oral, alrededor del 4% de la dosis se elimina inalterado en la orina, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo descienden 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.

Características en los pacientes

Losartán/hidroclorotiazida

Las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo y la absorción de hidroclorotiazida, observadas en ancianos hipertensos, no son significativamente diferentes de las observadas en jóvenes hipertensos.

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.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden ser eliminados por hemodiálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinógeno. El potencial tóxico de la combinación de losartán/hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad crónica hasta durante 6 meses en ratas y perros tras la administración oral, y los cambios observados en estos estudios con la combinación se produjeron principalmente por el componente losartán. La administración de la combinación losartán/hidroclorotiazida produjo un descenso en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en el N-urea en plasma, un descenso en el peso del corazón (sin relación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones en la membrana mucosa, úlceras, erosiones, hemorragias). No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos tratados con la combinación losartán/hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, evidenciada por un ligero aumento en las costillas supernumerarias de la generación F1, cuando las hembras eran tratadas antes y durante la gestación. Como se ha observado en estudios con losartán solo, cuando las ratas preñadas eran tratadas con la combinación losartán/hidroclorotiazida durante el embarazo y/o la gestación, se produjeron efectos adversos fetales y neonatales, incluyendo toxicidad renal y muerte fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 50 mg/12,5 mg:

Recubrimiento:

Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 100 mg/25 mg:

Recubrimiento:

Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (400)
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 50 mg/12,5 mg

Blister: Conservar por debajo de 30 °C.

Frasco: Conservar por debajo de 30 °C. Mantener el bote perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 100 mg/25 mg

Blíster: No requiere condiciones especiales de conservación.

Frasco: Mantener el bote perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 50 mg/12,5 mg

Blíster Aluminio/Aluminio.

Blíster Aluminio/ACLAR.

Frasco de HDPE con tapa de rosca.

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 100 mg/25 mg

Blíster Aluminio/Aluminio.

Blíster Aluminio/ACLAR.

Frasco de HDPE con tapa de rosca.

Blíster: envases de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Blíster (unidosis): 50 comprimidos recubiertos con película.

Frasco: 100 y 250 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 50 mg/12,5 mg

Nº de registro: 71.537

Losartán/Hidroclorotiazida Bexal 100 mg/25 mg

Nº de registro: 71.538

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2015