

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG**  
Cada comprimido contiene: losartán 50 mg (como losartán potásico) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG**  
Cada comprimido contiene: losartán 100 mg (como losartán potásico) y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido:

**Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG**  
Cada comprimido contiene 183,5 mg de lactosa monohidrato

**Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG**  
Cada comprimido contiene 367,0 mg de lactosa monohidrato

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen 50 mg/12,5 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, oblongos y ranurados en una cara. El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen 100 mg/25 mg: Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, oblongos y ranurados en una cara. El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen está indicado en el tratamiento de la hipertensión en los pacientes para los que esta combinación terapéutica es adecuada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología:

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 inicial y de mantenimiento habitual es de un comprimido de Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen 50/12,5 mg una vez al día. En los pacientes que no responden adecuadamente a esta dosis se

puede aumentarse a dos comprimidos una vez al día. La dosis máxima al día es de 100/25mg. El máximo efecto antihipertensivo se alcanza en las tres semanas siguientes al comienzo del tratamiento.

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

Losartán/Hidroclorotiazida no se recomienda en pacientes sometidos a diálisis. Losartán/Hidroclorotiazida no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) (ver sección 4.3)

#### Uso en los pacientes con depleción del volumen intravascular

Debe corregirse la depleción de volumen y/o sodio antes de la administración de los comprimidos de 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:

Este grupo de pacientes no requiere ajuste de la dosis inicial de Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen.

Actualmente la experiencia clínica en este grupo es limitada. Se puede iniciar Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen 50 mg/12,5 mg si el paciente se ha estabilizado ya con Losartán.

Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen 100 mg/25 mg no debe utilizarse como tratamiento inicial en pacientes ancianos.

#### Uso en población pediátrica:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Forma de administración:

Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen puede administrarse con otros antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen puede administrarse con o sin alimentos

### **4.3. Contraindicaciones**

Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfamidas (como hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota.
- Segundo y tercer trimestres del 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 TecniGen con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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).

### *Insuficiencia hepática*

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, Losartán/Hidroclorotiazida TecniGen 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 TecniGen 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 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 TecniGen 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 cardíaca*

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

### *Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva*

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

#### *Diferencias étnicas*

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina al igual que los inhibidores de la ECA, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

#### *Embarazo*

No se debe iniciar ningún tratamiento con un ARAII durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar 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

#### *Angioedema intestinal*

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, [incluyendo losartán/hidroclorotiazida] (ver sección 4.8). Estos pacientes presentan dolor abdominal, 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/hidroclorotiazida e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

#### 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. deplección 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 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 TecniGen 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 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).

#### *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.

#### *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 TecniGen 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 observado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

#### *Excipientes*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de 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 comunicado que rifampicina y fluconazol reducen los metabolitos del principio activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede provocar aumentos de los niveles plasmáticos de potasio. Por tanto, la administración conjunta con estos medicamentos no es aconsejable.

Al igual que ocurre con otros fármacos que afectan a la excreción de sodio, la excreción de litio puede reducirse. Por tanto, deben vigilarse estrechamente las concentraciones séricas de litio si se coadministran las sales de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias) y AINEs no selectivos, puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede conducir a una elevación del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo y un aumento de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes con función renal reducida preexistente. Esta combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se debe vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

En algunos pacientes con la función renal comprometida que están siendo tratados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II puede llevar a un empeoramiento de la función renal. Estos cambios normalmente son reversibles.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-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).

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

#### Hidroclorotiazida

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

*Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:*

Puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

*Antidiabéticos (orales e insulina):*

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

*Otros antihipertensivos:*

Efecto aditivo.

*Resinas colestiramina y colestipol:*

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

*Corticosteroides, ACTH*

Depleción de electrolitos intensificada, en particular la hipopotasemia.

*Aminas presoras (p. ej., adrenalina)*

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

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

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

*Litio*

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

*Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona 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 la vigilancia periódica del potasio sérico y electrocardiograma cuando losartán/HCTZ 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 asintomática. Se requiere vigilancia clínica y biológica.

#### *Medio de contraste de yodo*

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos con yodo.

Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.

#### *Amfotericina B (parenteral), corticoesteroides, ACTH o laxantes estimulantes 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 (ARAI):*

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de los ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento de riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados a cerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de



medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3).

Si se produce una exposición a los ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce 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 placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestres de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentar y causar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placentar, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en la mujer embarazada excepto en las escasas situaciones en las que otro tratamiento no podría utilizarse.

#### Lactancia

No existe información disponible sobre el uso de Losartán/Hidroclorotiazida durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Losartán/Hidroclorotiazida durante la lactancia. Son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

### **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 fármaco que se produjo con una incidencia mayor que con placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con losartán e hidroclorotiazida.

Junto a estos efectos, además hay reacciones adversas adicionales comunicadas después de la introducción del producto en el mercado, como sigue:

#### *Trastornos hepatobiliares*

Raras: hepatitis

#### *Exploraciones complementarias*

Raras: hiperpotasemia, elevación de ALT

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

### Losartán

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Poco frecuentes: anemia, púrpura de Schönlein-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

#### *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

### *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  
Raras: angioedema intestinal

### *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  
No conocidas: rabdomiolisis

### *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

#### *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)*

Frecuencia desconocida: cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

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 (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

### *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

Frecuencia no conocida: derrame coroideo

### *Trastornos vasculares*

Poco frecuentes: angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Poco frecuente: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

Muy raras: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)

### *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

### *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: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

## **4.9. Sobredosis**

No se dispone de información concreta sobre el tratamiento de las sobredosis de losartán/hidroclorotiazida. Este tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse la administración de losartán/hidroclorotiazida y controlarse 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

Se dispone de escasos datos relativos a la sobredosis en el hombre. La manifestación más probable de

sobredosis sería hipotensión y taquicardia; podría aparecer bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produjera una hipotensión sintomática, deberá establecerse un tratamiento de apoyo.

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 (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si se han administrado también digitálicos, la hipocaliemia puede acentuar las arritmias cardiacas.

El grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido establecido.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de Angiotensina II, sólos.

Código ATC: C09DA01

### Losartán/hidroclorotiazida

Se ha demostrado que los componentes de losartán/hidroclorotiazida tienen 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 provocada 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 Hg.

En un estudio que compara la combinación de 50 mg de losartán/12,5 mg de hidroclorotiazida con la combinación de 50 mg de captopril/25 mg de hidroclorotiazida en pacientes hipertensos jóvenes (< 65 años) y mayores ( $\geq 65$  años), las respuestas antihipertensivas fueron similares entre los dos tratamientos y por grupos de edad. En general, hubo estadística y significativamente menos experiencias adversas clínicas relacionadas con el fármaco e interrupciones con 50 mg de losartán/12,5 mg de hidroclorotiazida que con 50 mg de captopril/25 mg de hidroclorotiazida.

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 ( $\geq 65$  años) y es eficaz en todos los grados de hipertensión (ver sección 4.2).

### Losartán

Losartán es un antagonista oral de los receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>). La angiotensina II se une al receptor AT<sub>1</sub>, presente en numerosos tejidos (p. ej., músculo liso vascular, glándula suprarrenal, riñones y corazón), e induce varias acciones biológicas importantes, como vasoconstricción y liberación de aldosterona. Estimula también la proliferación de las células musculares lisas. Según los bioensayos de

unión y farmacológicos, la angiotensina II se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. *In vitro* e *in vivo*, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo ácido carboxílico (E-3174) bloquean todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

Durante la administración de losartán, la eliminación de la retroalimentación negativa de angiotensina II sobre la secreción de renina origina un aumento de la actividad de la renina plasmática. Los aumentos de actividad de la renina plasmática provocan aumentos de la angiotensina II en el plasma. Incluso con estos aumentos, la acción antihipertensiva y la reducción de la concentración de aldosterona plasmática se mantienen, lo que indica un bloqueo eficaz de los receptores de la angiotensina II.

Losartán se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>, y no se une a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular, ni los bloquea. Además, losartán no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, losartán no va acompañado de efectos no directamente relacionados con el bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub>, como la potenciación de los efectos mediados por la bradicinina o la producción de edemas (losartán 1,7 %, placebo 1,9 %).

Se ha demostrado que losartán bloquea las respuestas a angiotensina I y angiotensina II sin modificar la respuesta a la bradicinina, un hallazgo compatible con el mecanismo de acción específico de losartán. Por el contrario, se ha visto que los inhibidores de la ECA bloquean las respuestas a la angiotensina I y aumentan las respuestas a la bradicinina sin alterar la respuesta a la angiotensina II, lo que permite una distinción farmacodinámica entre losartán y los inhibidores de la ECA.

En un estudio diseñado específicamente 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 recibían losartán o hidrocortiazida fue similar y significativamente menor que en pacientes tratados con un inhibidor de la ECA. Además, en un análisis general de 16 estudios 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 los pacientes tratados con placebo (2,6%) o hidrocortiazida (4,1%), mientras que la incidencia con inhibidores de la ECA fue del 8,8%.

En pacientes hipertensos no diabéticos con proteinuria, la administración de losartán potásico reduce significativamente la proteinuria, la excreción fraccionada de albúmina y la IgG. Losartán mantiene la velocidad de filtración glomerular y reduce la fracción de filtración. En general, losartán causa una disminución del ácido úrico sérico (generalmente <0,4 mg/dl) que se mantenía en el tratamiento prolongado.

Losartán carece de efectos sobre los reflejos autonómicos y no tiene efecto sostenido sobre la noradrenalina plasmática.

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, las dosis de 25 mg y 50 mg de losartán produjeron efectos neurohormonales y hemodinámicos positivos, caracterizados por un aumento del índice cardíaco y disminuciones de la presión pulmonar capilar enclavada, de la resistencia vascular sistémica, de la presión arterial sistémica media y de la frecuencia cardíaca, y una reducción de los niveles circulantes de aldosterona y noradrenalina, respectivamente. En estos pacientes con insuficiencia cardíaca, la aparición de hipotensión se relacionó con la dosis.

En los estudios clínicos, la administración una vez al día de losartán a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión sistólica y diastólica; en estudios clínicos de hasta un año, se mantuvo el efecto antihipertensivo. La determinación de la presión arterial mínima (24 horas después de la dosis) con relación a la máxima (5-6 horas después de la dosis), demostró una reducción de la presión arterial relativamente constante más de 24 horas. El efecto antihipertensivo fue paralelo a los ritmos diurnos naturales. La reducción de la presión arterial al final del intervalo entre dosis era aproximadamente del 70-80% del efecto observado 5-6 horas después de la dosis. La supresión de losartán en los pacientes hipertensos no originó un rebote brusco de la presión arterial. A

pesar de la significativa reducción en la presión arterial, la administración de losartán no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la frecuencia cardíaca.

La administración de losartán 50-100 mg una vez al día produce un efecto antihipertensivo significativamente mayor que captopril 50-100 mg administrado una vez al día. El efecto antihipertensivo de losartán 50 mg es similar al de la administración una vez al día de enalapril 20 mg. El efecto antihipertensivo de la administración una vez al día de 50-100 mg de losartán es comparable al de la administración de 50-100 mg de atenolol. El efecto de la administración de 50-100 mg de losartán una vez al día también es equivalente al de 5-10 mg de felodipino de liberación retardada en hipertensos ancianos ( $\geq 65$  años) después de 12 semanas de tratamiento.

Losartán es igualmente eficaz en varones y mujeres y en hipertensos jóvenes ( $< 65$  años) y ancianos ( $\geq 65$  años). Aunque losartán es antihipertensivo en todas las razas, al igual que ocurre con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra muestran una respuesta menor, en promedio, a la monoterapia con losartán que los pacientes de raza no negra.

Cuando se administra junto con diuréticos de tipo tiazídico, los efectos antihipertensivos de losartán/hidroclorotiazida son aproximadamente aditivos.

#### 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 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 aliskirén 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 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 acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

#### Hidroclorotiazida

El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas se desconoce. Normalmente, no afectan la presión arterial normal.

Hidroclorotiazida es un diurético y antihipertensivo. Actúa sobre el mecanismo tubular renal distal de la reabsorción de electrolitos. Aumenta la excreción de sodio y de cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede ir acompañada de cierta pérdida de potasio y bicarbonato.

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.

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 ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Losartán

#### Absorción

Tras administración oral, losartán se absorbe bien y sufre metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es del 33%, aproximadamente. Las concentraciones máximas medias de losartán y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1 hora y de 3-4 horas, respectivamente. No hubo efectos clínicamente significativos sobre el perfil de concentraciones plasmáticas de losartán cuando el fármaco se administró con una comida estándar.

#### Distribución

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

#### Biotransformación

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

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

#### Eliminación

El aclaramiento de losartán y su metabolito activo del plasma es de alrededor de 600 ml/min y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de losartán y de su metabolito activo es aproximadamente de 74 ml/min y 26 ml/min, respectivamente. Cuando losartán se administra por vía oral, cerca del 4% de la dosis se excreta sin modificar por la orina y cerca del 6% de la dosis se elimina en la orina como metabolito activo. La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal con dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo descienden de forma poliexponencial con una semivida terminal de unas 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración 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.



Después de una dosis oral de losartán marcado con  $^{14}\text{C}$  en el hombre, alrededor del 35% de la radiactividad se recupera en la orina y el 58% en las heces.

### Hidroclorotiazida

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

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 en los hipertensos de edad avanzada no son significativamente distintas de las de los hipertensos jóvenes.

### Losartán

Después de la administración oral a pacientes con cirrosis hepática alcohólica leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 veces y 1,7 veces mayores que las observadas en voluntarios jóvenes.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Losartán potásico presenta una toxicidad general baja. Se observó una letalidad significativa en ratones y ratas después de la administración oral de 1.000 mg/kg y 2.000 mg/kg, respectivamente, aproximadamente 44 y 170 veces la dosis humana máxima recomendada (100 mg), en base a  $\text{mg/m}^2$ .

En los estudios realizados con losartán potásico o con su metabolito principal, no hubo evidencia de genotoxicidad directa.

Losartán potásico no fue carcinogénico cuando se administraron a ratas y ratones las dosis máximas toleradas (270 mg/kg/día en ratas, 200 mg/kg/día en ratones), durante 105 y 92 semanas, respectivamente. Ratas hembra, a las que se les administró la dosis más alta, presentaron una incidencia de adenoma pancreático acinar ligeramente superior.

La fertilidad y la función reproductora no se vieron afectadas en estudios con ratas macho, a las que se les administraron dosis de losartán potásico de hasta aproximadamente 150 mg/kg/día. La administración de dosis tóxicas en hembras (300/200/mg/kg/día) se asoció con un descenso significativo ( $p < 0.05$ ) en el número de cuerpos lúteos/hembra, implantes/hembra, fetos vivos/hembra en la sección C. A dosis de 100 mg/kg/día, sólo se observó un descenso en el número de cuerpos lúteos/hembra. La relación de estos hallazgos con el losartán es dudosa ya que no hubo efecto a estos niveles de dosis en el implante/embarazo de la hembra, pérdida porcentual post-implantación o animal vivo/camada en el parto.

Losartán ha demostrado que causa pérdida de peso, excesiva mortalidad y/o toxicidad renal en fetos de rata y ratas recién nacidas. En la leche de rata se han encontrado concentraciones significativas de losartán y del metabolito activo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Núcleo:

Lactosa monohidratada

Celulosa microcristalina  
Hidroxipropil celulosa  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Estearato de magnesio

Recubrimiento (*Opadry Y-1-7000 White*):

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E-171)  
Polietilenglicol 400

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Se presenta en blísters opacos de color blanco de PVC/Aluminio .

Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen 50/12,5 mg se presenta en envases de 28 comprimidos

Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen 100/25 mg se presenta en envases de 28 comprimidos

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

La eliminación de medicamentos no utilizados 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**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.

Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,  
28108 Alcobendas (Madrid) ESPAÑA

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.974

Losartán/Hidroclorotiazida Tecnigen 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.975

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

Julio de 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2025