

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Losartán/Hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 111 mg de lactosa monohidrato

Losartán/Hidroclorotiazida 100 mg/25 mg

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 222 mg de lactosa monohidrato

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Losartán/Hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg

Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo, ovalados, biconvexos, con bordes biselados, marcados con “E” en una cara y “48” en la otra cara.

Losartán/Hidroclorotiazida 100 mg/25 mg

Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo, ovalados, biconvexos, con bordes biselados, marcados con “E” en una cara y “49” en la otra cara.

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 (ver secciones 4.3., 4.4., 4.5., y 5.1.).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

Losartán e hidroclorotiazida no están indicados como tratamiento inicial, excepto en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con losartán o hidroclorotiazida solos (ver secciones 4.3., 4.4., 4.5. y 5.1.).

Se recomienda el ajuste de dosis de los componentes individuales (losartán/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 habitual de mantenimiento de Losartán/Hidroclorotiazida es un comprimido de Losartán/Hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg (losartán /HCTZ 50 mg/12,5 mg) una vez al día.

Para los pacientes que no respondan adecuadamente a Losartán/Hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg la dosis puede aumentarse a un comprimido de Losartán 100 mg/Hidroclorotiazida 25 mg (losartán/HCTZ 100 mg/25 mg) una vez al día. La dosis máxima es un comprimido de Losartán/Hidroclorotiazida 100 mg/25 mg una vez al día.

En general, el efecto antihipertensivo se alcanza a las tres o cuatro semanas de iniciar el tratamiento.

Para aquellos pacientes cuya dosis ajustada de losartán sea 100 mg y requieran un mayor control de la presión arterial, está disponible Losartán/Hidroclorotiazida 100 mg/12,5 mg (Losartán 100 mg/HCTZ 12,5 mg).

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 (es decir, aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min). No se recomiendan los comprimidos de losartán e hidroclorotiazida en pacientes sometidos a hemodiálisis. No se deben usar los comprimidos de losartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.3).

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular

Debe corregirse la depleción del volumen y/o depleción de 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 ancianos

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en los ancianos.

Uso en niños y adolescentes (< 18 años)

No hay experiencia en niños y adolescentes. Por tanto, no se debe administrar losartán/hidroclorotiazida a niños y adolescentes.

Forma de administración

Los comprimidos de Losartán/Hidroclorotiazida deben tragarse con un vaso de agua.

Losartán/Hidroclorotiazida puede administrarse con otros antihipertensivos.

Losartán/Hidroclorotiazida puede administrarse independientemente de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfonamidas (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 trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia renal grave (es decir, aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Anuria.

El uso concomitante de Losartán/Hidroclorotiazida con medicamentos con aliskiren 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).

Insuficiencia hepática

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, losartán/hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con historial de insuficiencia hepática leve a moderada. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, losartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluida insuficiencia renal (en particular, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia 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 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 ARA II durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA II, 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 ARA II, 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 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 de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

Hidroclorotiazida

Cáncer de piel no-melanoma

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

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo del 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).

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).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender el fármaco tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o penicilina.

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.

Losartán/Hidroclorotiazida contiene lactosa

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

Uso en deportistas

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Losartán

Se ha comunicado que rifampicina y fluconazol reducen los niveles del metabolito activo 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 medicamentos que afectan a la excreción de sodio, la excreción de litio puede reducirse. Por tanto, deben vigilarse estrechamente las concentraciones séricas de litio si se coadministran las sales de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. Inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias) y AINEs no selectivos, puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede conducir a una elevación del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo y un aumento de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes con función renal reducida preexistente. Esta combinación debe administrarse con precaución,

especialmente en 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 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 otros medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, tales como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina puede 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.

Medicamentos 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 medicamentos antihipertensivos

Efecto antihipertensivo aditivo.

Resinas colestiramina y colestipol

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

Corticosteroides, ACTH

Depleción de electrolitos intensificada, en particular la hipopotasemia.

Aminas presoras (p. ej., adrenalina)

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

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

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

Litio

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

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

Pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico. Pueden ser necesarios aumentos de la dosis de probenecid o de sulfinpirazona. La coadministración de una tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al 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 en los niveles séricos de potasio

Se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico y la realización de electrocardiograma (ECG) 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) (incluyendo algunos antiarrítmicos), hipopotasemia que es un factor que predispone a torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- 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.

Amfotericina B (parenteral), corticosteroides, ACTH o laxantes estimulantes

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARA II durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de los ARA II 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 (ARA II), pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, 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 ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los ARA II 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 sección 5.3).

Si se produce una exposición a los ARA II 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 ARA II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada. Los estudios con 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 preclampsia debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placentaria, 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

Losartán

No se recomienda el uso de Losartán/Hidroclorotiazida durante la lactancia ya que no hay información disponible en relación a su uso y 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.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. La diuresis intensa producida por tiazidas a dosis altas puede inhibir la producción de leche materna. No se recomienda el uso de Losartán/Hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se utilizase Losartán/Hidroclorotiazida durante la lactancia materna, la dosis utilizada debe mantenerse lo más baja posible.

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

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

| | |
|---|----------------------------------|
| Muy frecuentes: | $\geq 1/10$ |
| Frecuentes: | $\geq 1/100$ a $< 1/10$ |
| Poco frecuentes: | $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$ |
| Raras: | $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$ |
| Muy raras: | $< 1/10.000$ |
| Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) | |

En ensayos clínicos con la sal losartán potásico e hidroclorotiazida, no se han observado 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 medicamento en el mercado, como son:

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|--------------------------------|-------------------|
| <i>Trastornos hepato biliares</i> | Hepatitis | Raro |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | Hiperpotasemia, aumento de ALT | Raros |

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

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacción adversa | Frecuencia |
|--|--|------------------------|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | Anemia, púrpura de Schoenlein Henoch, equimosis, hemólisis | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | Reacción anafiláctica, angioedema, urticaria | Raros |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | Anorexia, gota | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | Insomnio | Frecuente |
| | Ansiedad, trastorno de ansiedad, trastorno de angustia, confusión, depresión, sueños anormales, trastornos del sueño, somnolencia, deterioro de la memoria | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | Cefalea, mareo | Frecuentes |
| | Nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblores, migraña, síncope | Poco frecuentes |
| | Disgeusia | Frecuencia no conocida |
| <i>Trastornos oculares</i> | Visión borrosa, Sensación de quemazón o escozor en la piel, conjuntivitis, disminución de la actividad visual | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i> | Vértigo, acúfenos | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos cardíacos</i> | Hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo | Poco frecuentes |

| | | |
|--|---|------------------------|
| | AV de 2.º grado, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación auricular, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular) | |
| <i>Trastornos vasculares</i> | Vasculitis | Poco frecuentes |
| | Efectos ortostáticos relacionados con la dosis | Frecuencia no conocida |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | Tos, infección de las vías respiratorias altas, congestión nasal, sinusitis, trastorno de senos | Frecuentes |
| | Molestia faríngea, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia | Frecuentes |
| | Estreñimiento, dolor de dientes, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos hepato biliares</i> | Alteraciones de la función hepática | Frecuencia no conocida |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | Alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubor, fotosensibilidad, prurito, erupción, urticaria, sudoración | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | Calambres musculares, lumbalgia, dolor de piernas, mialgia | Frecuentes |
| | Dolor de brazos, hinchazón articular, dolor de rodillas, dolor musculoesquelético, dolor de hombros, rigidez, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular | Poco frecuentes |
| | Rabdomiólisis | Frecuencia no conocida |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | Nicturia, polaquiuria, infección del tracto urinario | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | Disminución de la libido, impotencia | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | Astenia, fatiga, dolor torácico | Frecuentes |
| | Edema facial, fiebre | Poco frecuentes |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | Hiperpotasemia, disminución leve del hematocrito y la hemoglobina | Frecuentes |
| | Aumento ligero de las concentraciones séricas de urea y creatinina | Poco frecuentes |
| | Aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina | Muy raras |

Hidroclorotiazida

| Clasificación por órganos y | Reacción adversa | Frecuencia |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------|
|------------------------------------|-------------------------|-------------------|

| sistemas | | |
|---|---|------------------------|
| <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i> | Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma baso celular y carcinoma de células escamosas) | No conocida |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucocitopenia, púrpura, trombocitopenia | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | Reacción anafiláctica | Raro |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | Anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | Insomnio | Poco Frecuente |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | Cefalea | Frecuente |
| <i>Trastornos oculares</i> | Visión borrosa pasajera, xantopsia | Poco frecuentes |
| | Derrame coroideo | Frecuencia no conocida |
| <i>Trastornos vasculares</i> | Angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea) | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | Disnea, que incluye neumonitis y edema pulmonar | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Sialoadenitis, espasmos, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | Ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | Fotosensibilidad, urticaria, necrólisis tóxica epidérmica | Poco frecuentes |
| | Lupus eritematoso cutáneo | Frecuencia no conocida |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | Calambres musculares | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | Glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | Fiebre, mareo | Poco frecuentes |

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Tratamiento de la 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: antagonistas de la angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09DA01

Losartán-Hidroclorotiazida

Se ha demostrado que los componentes de Losartán/Hidroclorotiazida tienen un efecto aditivo en la reducción de la presión arterial, por lo que la disminuyen en mayor grado que cada componente por separado. Este efecto se considera resultado de las acciones complementarias de ambas sustancias. Además, como resultado de su acción diurética, hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, reduce el potasio sérico y aumenta los niveles de angiotensina II. La administración de losartán bloquea todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II y, mediante la inhibición de la aldosterona, podría tender a atenuar la pérdida de potasio originada por el diurético.

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

El efecto antihipertensivo de losartán/hidroclorotiazida se mantiene durante un período de 24 h. En ensayos 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 cardíaca. En

ensayos clínicos, a las 12 semanas de tratamiento con 50 mg de losartán/12,5 mg de hidroclorotiazida, la presión arterial diastólica mínima en sedestación 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 (PRA). El aumento de la actividad de la renina plasmática (PRA) 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 de 10 a 40 veces más activo que losartán basándose 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 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 norepinefrina 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 cardiaco y descensos en la presión de enclavamiento capilar pulmonar, en la resistencia vascular sistémica, en la presión arterial sistémica media y en la frecuencia cardiaca y una disminución en los niveles de aldosterona y norepinefrina circulantes, respectivamente.

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

Ensayos sobre la 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 efectos clínicamente relevantes sobre la frecuencia cardiaca.

Losartán es tan eficaz en hombres como en mujeres, y tanto en los hipertensos más jóvenes (menores de 65 años) como en los mayores.

Ensayo LIFE

El ensayo LIFE (Losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension) fue un ensayo 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.

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.

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 secreción 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.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una

OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Losartán

Tras la administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones máximas medias de losartán y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1 hora y de 3-4 horas, respectivamente. Cuando se administró el fármaco 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.

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

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo descienden poliexponencialmente, con una semivida terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas,

respectivamente. Durante la administración de una dosis de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Tanto la excreción biliar como la urinaria contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolitos. En el hombre, tras una dosis oral de losartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina rápidamente por el riñón. Cuando las concentraciones plasmáticas se controlaron durante al menos 24 horas, se observó que la semivida plasmática variaba entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis oral se elimina sin modificar en 24 horas.

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, leve a moderada, inducida por el alcohol, 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 de hasta 6 meses de duración en ratas y perros tras la administración oral, y los cambios observados en estos estudios con la combinación se produjeron principalmente por el componente losartán. La administración de la combinación losartán/hidroclorotiazida produjo un descenso en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en el N-urea en plasma, un descenso en el peso del corazón (sin relación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones de la membrana mucosa, úlceras, erosiones, hemorragias). No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos tratados con la combinación losartán/hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, evidenciada por un ligero aumento en las costillas supernumerarias de la generación F_1 , cuando las hembras eran tratadas antes y durante la gestación. Como se ha observado en estudios con losartán solo, cuando las ratas preñadas eran tratadas con la combinación losartán/hidroclorotiazida durante la gestación y/o lactancia, 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 anhidro
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hidroxipropilcelulosa (E463)
Hipromelosa 6cP (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Laca de aluminio amarillo de quinoleína (E104)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Losartán/Hidroclorotiazida está disponible en blísteres de PVC/Aclar - lámina de aluminio, y en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE).

Tamaño de envases:

Blísteres: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 280 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres perforados unidosis: 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1, 280x1 y 500x1 comprimidos recubiertos.

Frasco: 14, 100 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Losartán/Hidroclorotiazida Aristogen 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 74.706

Losartán/Hidroclorotiazida Aristogen 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 74.708

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

Fecha de la primera autorización: 19 de Noviembre de 2011.

Fecha de la última renovación: 12 de Abril de 2018.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2020