

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Losartán/Hidroclorotiazida Uxa 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Lactosa monohidrato: 111,50 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, ovalados y biconvexos.

Tamaño del comprimido: aproximadamente 11,9 mm × 6,2 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Losartán/Hidroclorotiazida Uxa está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con losartán o hidroclorotiazida en monoterapia. “(ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)”.

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral.

Losartán/Hidroclorotiazida Uxa50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película puede administrarse con otros antihipertensores.

Losartán/Hidroclorotiazida Uxa50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película debe tragarse con la ayuda de un vaso de agua.

Losartán/Hidroclorotiazida Uxa50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película puede administrarse con o sin alimentos.

Posología

Hipertensión

Losartán/Hidroclorotiazida Uxa no está indicado como tratamiento inicial, sino para los pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con losartán potásico o hidroclorotiazida en monoterapia. “(ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)”.

Se recomienda el ajuste de la 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 suficientemente controlada.

La dosis de mantenimiento habitual de Losartán/Hidroclorotiazida es de un comprimido de 50 mg/12,5 mg una vez al día. En los pacientes que no respondan adecuadamente a Losartán/Hidroclorotiazida Uxa 50

mg/12,5 mg, la dosis puede aumentarse Losartán/Hidroclorotiazida 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película (losartán / HCTZ 50mg/12.5mg). La dosis máxima es de 100 mg/25 mg una vez al día. Por lo general, el efecto antihipertensor se alcanza a las tres o cuatro semanas después de empezar el tratamiento.

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

No es necesario ajustar la dosis inicial de los pacientes con insuficiencia renal moderada (es decir, con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min). No se recomienda administrar Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos a pacientes hemodializados. Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular

Deben corregirse la hipovolemia y/o la hiponatremia antes de la administración de Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave (ver sección 4.3).

Uso en pacientes de edad avanzada

Normalmente no es necesario ajustar la dosis de los pacientes de edad avanzada.

Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se dispone de datos en niños y adolescentes. Por lo tanto, no debe administrarse losartán/hidroclorotiazida a niños y adolescentes.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a losartán, a las sustancias derivadas de las sulfonamidas (como la 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 del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Insuficiencia renal grave (es decir, con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)
- Anuria
- “El uso concomitante de Losartán/Hidroclorotiazida Uxa 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($TFG < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (ver secciones 4.5 y 5.1).”

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Losartán

Angioedema

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

Hipotensión e hipovolemia intravascular

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en los pacientes con hipovolemia e hiponatremia por causa de un tratamiento diurético intenso, una dieta hiposódica, diarrea o vómitos. Estos problemas deben corregirse antes de la administración de Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos (ver secciones 4.2 y 4.3).

Desequilibrios electrolíticos

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deben ser solucionadas. Por lo tanto, debe efectuarse un seguimiento estricto de las concentraciones plasmáticas de potasio y el aclaramiento de creatinina; especialmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min.

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

Insuficiencia hepática

En función de los datos farmacocinéticos que demuestran unas concentraciones plasmáticas significativamente altas de losartán en pacientes cirróticos, Losartán /Hidroclorotiazida comprimidos debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos 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 alteraciones de la función renal, entre otras insuficiencia renal, especialmente en pacientes cuya función renal dependa del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como los que padecen insuficiencia cardíaca grave o una disfunción renal preexistente

Al igual que con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de la urea en sangre y de la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria que irriga un único riñón; estas alteraciones de la función renal pueden ser reversibles tras interrumpir el tratamiento. El losartán debe usarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria que irriga un único riñón.

Trasplante renal

No se dispone de datos de pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

Por lo general, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a los fármacos antihipertensores que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos en esta población de pacientes.

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier otro antihipertensor, una reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad cerebrovascular podría provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin alteración renal, existe un riesgo de hipotensión arterial grave y, con frecuencia, de alteración renal (habitualmente aguda), al igual que con otros fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina.

Estenosis de la válvula aórtica y la válvula mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Al igual que con otros vasodilatadores, se indica actuar con especial precaución en pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Diferencias étnicas

Al igual que se observa con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el losartán y los demás antagonistas de la angiotensina parecen ser menos eficaces para reducir la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa 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 estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

Hidroclorotiazida

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).

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Al igual que con todos los tratamientos antihipertensores, puede producirse hipotensión sintomática en algunos pacientes. Es preciso someter a los pacientes a una observación para detectar signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico, p. ej. hipovolemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden aparecer durante episodios intercurrentes de diarrea o vómitos. Deben determinarse periódicamente los electrolitos séricos a intervalos regulares en estos pacientes. Puede producirse una 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 ajustar la dosis de los fármacos 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 provocar un aumento leve e intermitente del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de la presencia de un hiperparatiroidismo oculto. Debe interrumpirse la administración de tiazidas antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Los aumentos de las concentraciones de colesterol y triglicéridos pueden asociarse al tratamiento diurético con tiazidas.

El tratamiento con tiazidas puede desencadenar una hiperuricemia y/o gota en determinados pacientes. Dado que el losartán reduce el ácido úrico, el losartán en asociación con la hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia provocada por los diuréticos.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que puede causar colestasis intrahepática y que las alteraciones mínimas del equilibrio hidroelectrolítico pueden provocar un coma hepático.

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

Otros

En pacientes que reciben tiazidas pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Se ha notificado la exacerbación o la activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción 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 observado que la rifampicina y el fluconazol reducen las concentraciones del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que con otros fármacos que inhiben la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de 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 lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con estos medicamentos.

Al igual que ocurre con otros medicamentos que afectan a la excreción de sodio, puede reducirse la excreción de litio. Por lo tanto, es preciso efectuar un seguimiento estricto de las concentraciones séricas de litio si se pretenden administrar de forma concomitante sales de litio con antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran de forma simultánea con AINE (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias) y AINE no selectivos, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensor. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINE puede derivar en un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, como una insuficiencia renal aguda y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con un deterioro preexistente de la función renal. La asociación debe administrarse con precaución, especialmente a pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben recibir una hidratación

suficiente y se debe vigilar su función renal tras el comienzo del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

En algunos pacientes con alteración de la función renal que reciben un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, entre otros inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, la administración concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina II puede provocar un deterioro mayor de la función renal. Estos efectos suelen ser 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 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).”

Otras sustancias que provocan hipotensión, como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina: el uso concomitante con estos fármacos que reducen la presión arterial, como efecto principal o efecto secundario, puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Hidroclorotiazida

Cuando se administran de forma simultánea, los siguientes fármacos pueden provocar interacciones con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos

Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (antidiabéticos orales e insulina)

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

Otros fármacos antihipertensores

Efecto aditivo.

Colestiramina y resinas de colestipol

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

Corticosteroides, ACTH

Depleción de electrolitos intensificada, especialmente hipopotasemia.

Aminas presoras (p. ej. adrenalina)

Possible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no es lo suficientemente importante como para desaconsejar su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes (p. ej. tubocurana)

Possible aumento de la respuesta al miorrelajante.

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 para el tratamiento de la gota (probencid, sulfpirazona y allopurinol)

Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones séricas de ácido úrico. Puede ser preciso aumentar la dosis de probenecid o sulfpirazona. La administración concomitante de una tiazida puede aumentar la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Fármacos anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

Aumento de la biodisponibilidad a los diuréticos tiazídicos al reducirse la motilidad gastrointestinal y el índice de vaciado gástrico.

Fármacos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Salicilatos

En caso de que se administren dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede intensificar el efecto tóxico de los salicilatos en el sistema nervioso central.

Metildopa

Se han dado casos aislados de anemia hemolítica que se produjeron con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocadas por las tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas provocadas por los digitálicos.

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico

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

- Antiarrítmicos de clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina y disopiramida).
- Antiarrítmicos de 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 reducción de su excreción. En caso de que tengan que prescribirse suplementos de calcio, debe efectuarse un seguimiento de las concentraciones séricas de calcio y es preciso ajustar las dosis de calcio en consecuencia.

Interacciones con pruebas analíticas

Debido al efecto de las tiazidas en el metabolismo del calcio, pueden interferir con las pruebas de la función paratiroides (ver sección 4.4).

Carbamazepina

Riesgo de hiponatremia sintomática. Es preciso efectuar un seguimiento clínico y biológico.

Medios de contraste con yodo

En caso de deshidratación provocada por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas del contraste con yodo.
Se debe rehidratar a los pacientes antes de su administración.

Anfotericina B (por vía parenteral), corticosteroides, ACTH, laxantes estimulantes o glicirricina (que se encuentra en el regaliz)

La hidroclorotiazida puede intensificar los desequilibrios electrolíticos, especialmente la hipopotasemia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca 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 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 ARA II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, 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, 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 el tercer trimestres de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen del plasma e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en la evolución 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 se recomienda el uso de Losartán/Hidroclorotiazida Uxa 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 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 Uxa durante la lactancia. Si se utilizase Losartán/Hidroclorotiazida Uxa 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 acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que, en ocasiones, pueden producirse mareos o adormecimiento cuando se recibe un tratamiento antihipertensor, especialmente durante el comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas indicadas a continuación se clasifican por órganos del sistema y por 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: $\leq 1/10.000$,

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

En los ensayos clínicos con losartán potásico e hidroclorotiazida, no se observaron reacciones adversas específicas de esta asociación de fármacos. Las reacciones adversas se han limitado a las comunicadas previamente con losartán potásico y/o hidroclorotiazida.

En ensayos clínicos controlados sobre la hipertensión esencial, los mareos fueron la única reacción adversa determinada como relacionada con el fármaco que tuvo lugar con una incidencia mayor que con el placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con losartán e hidroclorotiazida.

Además de estas reacciones, se han notificado otras reacciones adversas tras la comercialización del fármaco, indicadas a continuación:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Raras
Exploraciones complementarias	Hiperpotasemia, aumento de la ALT	Raras

Las reacciones adversas observadas con uno de los fármacos en monoterapia y que pueden constituir reacciones adversas de la asociación de losartán potásico/hidroclorotiazida son las siguientes:

Losartán

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el losartán en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, púrpura de Schoenlein-Henoch, equimosis, hemólisis	Poco frecuentes
	Trombocitopenia	Frecuencia no conocida

Trastornos cardíacos	Hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilaciones auriculares, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)	Poco frecuentes
Trastornos del laberinto y del oído	Vértigo, acúfenos	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa, escozor/picor en el ojo, conjuntivitis, reducción de la agudeza visual	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia	Frecuentes
	Estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos, estreñimiento grave	Poco frecuentes
	Pancreatitis	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, dolor torácico	Frecuentes
	Edema facial, edema, fiebre	Poco frecuentes
	Síntomas pseudogripales, malestar general	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Anomalías de la función hepática	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema que abarca hinchazón de la laringe y la glotis y que provoca obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, los labios, la faringe y/o la lengua; algunos de estos pacientes habían referido anteriormente angioedema asociado a la administración de otros medicamentos, entre ellos inhibidores de la ECA.	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, gota	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares, dolor de espalda, dolor de pierna, mialgia	Frecuentes
	Dolor de brazo, hinchazón articular, dolor musculoesquelético, dolor de hombro, rigidez articular, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular	Poco frecuentes

	Rabdomiolisis	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Frecuentes
	Nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migrañas, síncope	Poco frecuentes
	Disgeusia	no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Frecuentes
	Ansiedad, trastorno de ansiedad, crisis de angustia, confusión, depresión, sueños anormales, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Alteración renal, insuficiencia renal	Frecuentes
	Nicturia, micciones frecuentes, infección urinaria	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Reducción de la libido, disfunción eréctil/impotencia	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, infección respiratoria alta, congestión nasal, sinusitis, trastornos de los senos paranasales	Frecuentes
	Molestia faríngea, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubefacción, fotosensibilidad, prurito, erupción, urticaria, sudoración	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Vasculitis	Poco frecuentes
	Dose related orthostatic effects	no conocida
Exploraciones complementarias	Hiperpotasemia, reducción leve del hematocrito y la hemoglobina, hipoglucemias	Frecuentes
	Leve aumento de las concentraciones séricas de urea y creatinina	Poco frecuentes
	Aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina	Muy raras
	Hiponatremia	Frecuencia no conocida

Hidroclorotiazida

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	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).	no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucocitopenia, púrpura, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa transitoria, xantopia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Angeítis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sialoadenitis, espasmos, irritación estomacal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica	Poco frecuentes
	Lupus eritematoso cutáneo	no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, mareos	Poco frecuentes
<u>Notificación de sospechas de reacciones adversas</u>		
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		
<u>Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:</u> https://www.notificaram.es		

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos sobre el tratamiento de la sobredosis de Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos recubiertos con película. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse el tratamiento con Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos recubiertos con película y es preciso someter al paciente a una observación estricta. Las medidas recomendadas comprenden la provocación del vómito si la ingestión es reciente y la corrección de la deshidratación, del desequilibrio electrolítico, del coma hepático y de la hipotensión mediante los procedimientos consolidados.

Losartán

No se dispone de datos o estos son limitados relativos a la sobredosis en humanos. Las manifestaciones más frecuentes de la sobredosis son la hipotensión y la taquicardia; puede producirse una bradicardia por causa de la estimulación parasimpática (vagal). En caso de que se produzca hipotensión, debe comenzarse un tratamiento de apoyo.

Ni el losartán potásico ni su metabolito activo pueden eliminarse mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

Los síntomas y signos más frecuentes observados son los provocados por la disminución de los electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación derivada del exceso de diuresis. Si también se ha administrado un digitálico, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No se ha determinado el grado en que la hidroclorotiazida se elimina mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonista de la angiotensina II y diurético, código ATC: C09DA01

Losartán/Hidroclorotiazida

Se ha demostrado que los componentes de Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos tienen un efecto aditivo en la reducción de la presión arterial, reduciéndola en un grado mayor que cada uno de los componentes en solitario. Se cree que este efecto es consecuencia de los mecanismos complementarios de acción de ambos fármacos. Además, como consecuencia de su efecto diurético, la hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática, incrementa la secreción de aldosterona, reduce el potasio sérico y aumenta las concentraciones de angiotensina II. La administración de losartán bloquea todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II y, mediante la inhibición de la aldosterona, podría atenuar la pérdida de potasio asociada al diurético.

Se ha demostrado que el losartán produce un efecto uricosúrico leve y transitorio. Se ha demostrado que la hidroclorotiazida provoca aumentos leves del ácido úrico; la asociación de losartán e hidroclorotiazida tiende a atenuar la hiperuricemia provocada por los diuréticos.

El efecto antihipertensivo de Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos se mantiene durante un período de 24 horas. En estudios clínicos de al menos un año de duración, el efecto antihipertensor se mantuvo con el tratamiento continuo. A pesar de la reducción significativa de la presión arterial, la administración de Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos no causó ningún efecto clínicamente significativo en la frecuencia cardíaca. En ensayos clínicos, a las doce semanas de tratamiento con Losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg, la presión arterial diastólica mínima en sedestación se redujo en un promedio de 13,2 mm Hg.

Losartán/Hidroclorotiazida comprimidos es eficaz para reducir la presión arterial en hombres y mujeres, pacientes de raza negra y de otras razas y en pacientes jóvenes (menores de 65 años) y mayores (65 años o más), y presenta eficacia con todos los grados de hipertensión.

Losartán

El losartán es un antagonista sintético de los receptores de angiotensina II (de tipo AT₁) de administración oral. La angiotensina II, un vasoconstrictor potente, es la hormona activa principal del sistema renina-angiotensina y un factor determinante importante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une a los receptores de AT₁ que se encuentran en muchos tejidos diferentes (p. ej. en los músculo vascular liso, las glándulas suprarrenales, los riñones y el corazón) y desencadena acciones biológicas importantes, entre otras una vasoconstricción y la liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas.

El losartán inhibe de forma selectiva el receptor AT₁. El losartán y su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico (E-3174), inhiben todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II *in vitro* e *in vivo*, independientemente del origen o de la vía de síntesis.

El losartán no produce ningún efecto agonista ni bloquea ningún otro receptor hormonal ni canal iónico importante para la regulación cardiovascular. Asimismo, el losartán no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, no se observa ningún aumento de las reacciones adversas mediadas por la bradicinina.

Durante la administración de losartán, la eliminación de la autorregulación negativa de la angiotensina II en la secreción de renina deriva en un aumento de la actividad de la renina plasmática (ARP). El incremento de la ARP provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de angiotensina II. A pesar de estos incrementos, se mantienen la actividad antihipertensora y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica una inhibición eficaz de los receptores de angiotensina II. Después de interrumpir la administración de losartán, las concentraciones de ARP y de angiotensina II descendieron en el transcurso de tres días hasta alcanzar los valores basales.

Tanto el losartán como su metabolito activo principal presentan mucha más afinidad por los receptores de AT₁ que por los receptores de AT₂. El metabolito activo es de 10 a 40 veces más activo que el losartán en masa/masa.

En un estudio diseñado específicamente para valorar la incidencia de tos en los pacientes tratados con losartán en comparación con los pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la incidencia de la tos notificada por los pacientes que recibían losartán o hidroclorotiazida fue similar y significativamente menor que en los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA. Además, en un análisis global de 16 ensayos clínicos con doble ciego realizados con 4.131 pacientes, la incidencia de la tos notificada de forma espontánea en los pacientes tratados con losartán se halló similar (del 3,1%) a la de los pacientes tratados con un placebo (del 2,6%) o con hidroclorotiazida (del 4,1%), mientras que la incidencia con inhibidores de la ECA fue del 8,8%.

En los pacientes hipertensos no diabéticos y con proteinuria, la administración de losartán potásico reduce de forma significativa la proteinuria, la excreción fraccionada de albúmina y la IgG. El losartán mantiene la velocidad de filtración glomerular y reduce la fracción de filtración. Por lo general, el losartán causa una reducción del ácido úrico sérico (habitualmente inferior a 0,4 mg/dl) que se mostró persistente en el tratamiento a largo plazo.

El losartán no ejerce ningún efecto en los reflejos autónomos y ningún efecto prolongado en la noradrenalina plasmática.

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, las dosis de 25 mg y 50 mg de losartán causaron efectos hemodinámicos y neurohormonales positivos que se caracterizaron por un incremento del índice cardíaco y por reducciones de la presión de enclavamiento capilar pulmonar, de la resistencia vascular general, de la presión arterial general media y de la frecuencia cardíaca, y una reducción de las concentraciones circulantes de aldosterona y noradrenalina, respectivamente. En estos pacientes con insuficiencia cardíaca, la aparición de hipotensión se mostró relacionada con la dosis.

Estudios sobre la hipertensión

En diversos ensayos clínicos controlados, la administración una vez al día de losartán a los pacientes con hipertensión esencial leve o moderada provocó disminuciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica. Las mediciones de la presión arterial 24 horas después de la dosis en relación con las de 5 a 6 horas después de la dosis demostraron una reducción de la presión arterial a lo largo de 24 horas; se mantuvo el ritmo diurno natural. La reducción de la presión arterial al final del intervalo de administración fue del 70% al 80% con respecto al efecto observado a las 5 a 6 horas después de la dosis.

La interrupción de la administración de losartán a los pacientes hipertensos no produjo ningún aumento brusco de la presión arterial (de rebote). A pesar de la reducción manifiesta de la presión arterial, el losartán no ejerce ningún efecto clínicamente significativo en la frecuencia cardíaca.

El losartán presenta la misma eficacia en hombres y en mujeres, y tanto en personas más jóvenes (menores de 65 años) como en los mayores.

Estudio LIFE

El estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) fue un estudio aleatorizado, con triple ciego y comparativo con tratamiento activo con 9.193 pacientes hipertensos con edades de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante ECG. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis diaria de 50 mg de losartán o una dosis diaria de 50 mg de atenolol. Si no se alcanzaba la presión arterial deseada (inferior a 140/90 mm Hg), se añadía hidroclorotiazida (12,5 mg) primero y, si era necesario, se aumentaba entonces la dosis de losartán o atenolol a 100 mg una vez al día. Se añadieron otros antihipertensores, excepto inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II o bloqueantes β , si era necesario para alcanzar la presión arterial deseada.

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

La variable principal fue la combinación de la morbimortalidad cardiovascular medida mediante una reducción de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio. La presión arterial disminuyó significativamente con valores similares en los dos grupos. El tratamiento con losartán provocó una reducción del riesgo de un 13,0% ($p = 0,021$, intervalo de confianza del 95% entre 0,77 y 0,98) en comparación con el atenolol en los pacientes que cumplieron el criterio principal de valoración compuesto. Este efecto se atribuyó fundamentalmente a una reducción de la incidencia del ictus. El tratamiento con losartán redujo el riesgo de ictus en un 25% con respecto al atenolol ($p = 0,001$, intervalo de confianza del 95% entre 0,63 y 0,89). Las tasas de muerte cardiovascular y de infarto de miocardio no difirieron de forma significativa entre los diferentes 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 concomitante 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 graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.”

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce con total precisión. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de la reabsorción de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y de cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. El efecto diurético de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática e incrementa la secreción de aldosterona, con el consecuente aumento de la excreción urinaria de potasio y bicarbonato y la reducción del potasio sérico. La unión de la renina y la aldosterona está mediada por la angiotensina II y, por tanto, la administración concomitante de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a invertir la excreción de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos.

Tras su administración por vía oral, la diuresis comienza a las dos horas, alcanza el valor máximo aproximadamente a las cuatro horas y dura aproximadamente de 6 a 12 horas, y el efecto antihipertensor persiste aproximadamente hasta un máximo de 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 por vía oral, el losartán se absorbe adecuadamente y sufre un efecto de primer paso, formando un metabolito de ácido carboxílico y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad general de los comprimidos de losartán es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones plasmáticas medias de losartán se alcanzan tras una hora, y las de su metabolito activo a las tres o cuatro horas. No se observó ningún efecto clínicamente significativo en el perfil de concentración plasmática del losartán potásico cuando se administró el fármaco junto con una comida normal.

Distribución

Losartán

Tanto el losartán como su metabolito activo se unen en un 99% o más a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El volumen de distribución del losartán es de aproximadamente 34 l. Los

estudios en ratas indican que el losartán atraviesa en un grado muy reducido o en ningún grado en absoluto la barrera hematoencefálica.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria aunque no la barrera hematoencefálica, y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

Losartán

Aproximadamente el 14% de una dosis administrada por vía intravenosa o por vía oral de losartán se convierte en el metabolito activo. Tras la administración por vía oral e intravenosa de losartán potásico radiomarcado con ^{14}C , la radiactividad plasmática circulante se atribuye principalmente al losartán y a su metabolito activo. Se observó una conversión mínima del losartán en su metabolito activo en aproximadamente el 1% de los individuos estudiados.

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

Eliminación

Losartán

La eliminación plasmática del losartán es de aproximadamente 600 ml/min, y la de su metabolito activo de aproximadamente 50 ml/min. La eliminación renal del losartán es de aproximadamente 74 ml/min, y la de su metabolito activo de aproximadamente 26 ml/min. Cuando se administra el losartán por vía oral, aproximadamente el 4% de la dosis se excreta inalterada en la orina, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina en forma del metabolito activo. La farmacocinética del losartán y de su metabolito activo es lineal con dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Tras la administración por vía oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y del metabolito activo se reducen de forma multiexponencial con una semivida terminal de aproximadamente 2 horas en el caso del losartán y de 6 a 9 horas en el caso del metabolito activo. Durante la administración de 100 mg una vez al día, ni el losartán potásico ni su metabolito activo se acumulan de forma significativa en el plasma.

Tanto la excreción biliar como la excreción urinaria contribuyen a eliminar el losartán y sus metabolitos. Tras una dosis oral de losartán radiomarcado con ^{14}C administrada a pacientes varones, aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza, sino que se elimina rápidamente a través de los riñones. Cuando se ha efectuado un seguimiento de las concentraciones plasmáticas durante al menos 24 horas, se ha observado que la semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis administrada por vía oral se elimina inalterada en el transcurso de 24 horas.

Características en los pacientes

Asociación de losartán potásico e hidroclorotiazida en un comprimido

Las concentraciones plasmáticas de losartán potásico y de su metabolito activo y la absorción de la hidroclorotiazida en personas hipertensas de edad avanzada no difieren de forma significativa de las observadas en pacientes hipertensos jóvenes.

Losartán

Tras la administración por vía oral a pacientes con cirrosis alcohólica leve o moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán fueron 5 veces superiores y las del metabolito activo 1,7 veces superiores a las observadas en voluntarios varones sanos.

Los estudios farmacocinéticos mostraron que el ABC del losartán en varones sanos japoneses no difiere de la observada en varones sanos de otras etnias. Sin embargo, el ABC del metabolito de ácido carboxílico (E-3174) se muestra diferente entre los dos grupos, con una exposición en los varones japoneses aproximadamente 1,5 veces superior a la observada en varones de otras etnias. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados.

Ni el losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse mediante hemodiálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y carcinogenicidad. Se evaluó la toxicidad de la asociación de losartán/hidroclorotiazida en estudios de toxicidad a largo plazo en un período de un máximo de seis meses de duración en ratas y perros tras la administración por vía oral, y las alteraciones observadas en estos estudios con la asociación se produjeron principalmente por causa del losartán. La administración de la asociación de losartán/hidroclorotiazida causó una reducción de los parámetros eritrocíticos (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito), un aumento del nitrógeno ureico sérico, una reducción del peso del corazón (sin ninguna correlación histológica) y alteraciones gastrointestinales (lesiones mucosas, úlceras, erosiones, hemorragias).

No se observaron signos de teratogenia en ratas o conejos tratados con la asociación de losartán/hidroclorotiazida. Se observó toxicidad en las ratas, que se manifestó por un leve aumento de las costillas supernumerarias en la generación F1, cuando se trató a las hembras antes de la gestación y durante esta. Según lo observado en estudios con el losartán en solitario, se produjeron efectos adversos fetales y neonatales, entre ellos toxicidad renal y muerte fetal, cuando se trató a ratas embarazadas con la asociación de losartán/hidroclorotiazida durante las fases avanzadas de la gestación y/o durante la lactancia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)

Almidón pregelatinizado (maíz)

Almidón de maíz (deshidratado)

Sílice coloidal anhidra

Esterato de magnesio

Recubrimiento pelicular:

Hipromelosa 15 c.p.s.

Dióxido de titanio (E-171)

Talco purificado

Macrogol 6000

Laca de amarillo de quinoleína (E-104)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVDC/PVC-aluminio con tamaños de envase de 14, 28, 56 o 98 comprimidos en una caja de cartón.

Tamaños de envase: 14, 28, 56 o 98 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

UXA FARMA, S.A.
Avda. J. V. Foix, 62
08034,Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.744

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

Agosto 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2018