

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**losartán/hidroclorotiazida cifa 50/12,5 mg comprimidos recubiertos con película**

Cada comprimido contiene: losartán 50 mg (como losartán potásico) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**losartán/hidroclorotiazida cifa 100/25 mg comprimidos recubiertos con película**

Cada comprimido contiene: losartán 100 mg (como losartán potásico) y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes:

**losartán/hidroclorotiazida cifa 50/12,5 mg comprimidos recubiertos con película** contiene:

lactosa monohidrato.....70,31 mg

**losartán/hidroclorotiazida cifa 100/25 mg comprimidos recubiertos con película** contiene:

lactosa monohidrato.....140,61 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

**losartán/hidroclorotiazida cifa 50/12,5 mg** y **losartán/hidroclorotiazida cifa 100/25 mg** son comprimidos cilíndricos de color amarillo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2 Posología y forma de administración

**losartán/hidroclorotiazida cifa** puede administrarse con otros antihipertensivos.

**losartán/hidroclorotiazida cifa** puede administrarse con o sin alimento.

No debe iniciarse la administración de **losartán/hidroclorotiazida cifa** en los pacientes con depleción de volumen intravascular (p. ej., los tratados con altas dosis de diuréticos).

No se recomienda **losartán/hidroclorotiazida cifa** en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min) o en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis inicial y de mantenimiento habitual es de un comprimido de **losartán/hidroclorotiazida cifa 50/12,5 mg** una vez al día. En los pacientes que no responden adecuadamente a esta dosis se puede aumentar

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

#### Uso en ancianos:

Este grupo de pacientes no requiere ajuste de la dosis inicial de **losartán/hidroclorotiazida cinfa**.

Actualmente la experiencia clínica en este grupo es limitada. Se debe iniciar el tratamiento con **losartán/hidroclorotiazida cinfa 50/12.5 mg** si el paciente se ha estabilizado ya con losartán.

**losartán/hidroclorotiazida cinfa 100/25 mg** no debe utilizarse como tratamiento inicial en pacientes ancianos.

#### Uso en niños:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

### **4.3 Contraindicaciones**

**losartán/hidroclorotiazida cinfa** está contraindicado en:

- pacientes hipersensibles a los principios activos a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 6.1);
- pacientes con anuria;
- pacientes hipersensibles a otros fármacos derivados de las sulfamidas;
- pacientes con afectación renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min) o con trastornos hepáticos graves;
- embarazo (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### ***Hiperaldosteronismo primario***

Los pacientes con aldosteronismo primario no deberían ser tratados con **losartán/hidroclorotiazida cinfa** ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por esta enfermedad.

#### ***Estenosis valvular aórtica y mitral***

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### ***Alteración de la función hepática***

**losartán/hidroclorotiazida cinfa** debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hepática ligera o moderada sin colestasis.

#### Losartán/hidroclorotiazida

Hipersensibilidad: Angioedema (ver sección 4.8).

#### Losartán

Alteración de la función renal.

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles se han notificado cambios en la función renal, que incluyen insuficiencia renal; estos cambios se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único. Se han comunicado efectos similares con losartán; estos cambios de la función renal pueden ser reversibles al suspenderse el tratamiento.

#### Estenosis de la arteria renal

Losartán puede aumentar la urea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único.

#### Hidroclorotiazida

##### Hipotensión y desequilibrio de electrolitos/líquidos

Como todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Debe observarse la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, por ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesiemia o hipocaliemia que pueden presentarse durante vómitos o diarrea intercurrentes. Deberá realizarse a intervalos adecuados la determinación periódica de los electrolitos séricos como en cualquier paciente tratado con diuréticos.

##### 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).

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y 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.

##### Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

Losartán con hidroclorotiazida reduce la posibilidad de hiperuricemia descrita por el uso de tiazidas.

##### Otras

En pacientes tratados con tiazidas, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con o sin historia de alergia o asma bronquial (ver sección 4.8).

##### Lupus eritematoso sistémico

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.

## Litio

No se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.5).

Se deberá advertir a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

### Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Losartán

En ensayos clínicos farmacocinéticos, no se han identificado interacciones medicamentosas de relevancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital (véase *Hidroclorotiazida*, Alcohol, barbitúricos o narcóticos más adelante), ketoconazol y eritromicina. Se ha comunicado que rifampicina y fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. Las consecuencias clínicas de estas interacciones no se han evaluado.

Como ocurre con otros fármacos que bloquean 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 producir un incremento del potasio sérico.

Como ocurre con otros agentes antihipertensivos, el efecto antihipertensivo de losartán puede atenuarse con el fármaco antiinflamatorio no esteroideo indometacina.

### Hidroclorotiazida

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

Alcohol, barbitúricos o narcóticos - puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

Antidiabéticos (orales e insulina) - puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

Otros antihipertensivos - efecto aditivo.

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

Corticosteroides, ACTH - intensifican la depleción de electrolitos y en particular la hipocaliemia.

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 del litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por esta sustancia; no se recomienda su administración simultánea.

Antiinflamatorios no esteroideos - en algunos pacientes, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

#### Interacciones fármaco/pruebas de laboratorio

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

### **4.6 Embarazo y lactancia**

**Losartán/hidroclorotiazida cinfa** está contraindicado durante el embarazo.

#### Uso durante el embarazo

Cuando se administran durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se descubre un embarazo, losartán-hidroclorotiazida debe suspenderse lo antes posible.

Aunque no hay experiencia del uso de losartán-hidroclorotiazida en mujeres gestantes, los estudios con losartán potásico en animales han demostrado lesiones y muerte fetales y neonatales, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el hombre, la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, comienza en el segundo trimestre; por tanto, el riesgo para el feto aumenta si se administra Losartán-Hidroclorotiazida durante los trimestres segundo o tercero de la gestación.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. El uso habitual de diuréticos en mujeres embarazadas sanas no es recomendable y expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios, como ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han aparecido en el adulto. Los diuréticos no evitan la aparición de toxemia del embarazo, y no hay pruebas satisfactorias de que sean útiles en su tratamiento.

#### Uso durante la lactancia

Se desconoce si losartán se excreta por la leche humana. Las tiazidas aparecen en ella. Debido a la posibilidad de efectos adversos en el lactante, deberá decidirse si interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas**

No hay datos que sugieran que losartán-hidroclorotiazida afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

En estudios clínicos controlados de hipertensión esencial, se han comunicado las siguientes experiencias adversas con losartán potásico-hidroclorotiazida y se muestran en orden descendente de frecuencia en el organismo.

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100, < 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hiperpotasemia

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos

Exploraciones complementarias:

Raras: elevaciones de la ALT.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia post-comercialización; proceden de informes espontáneos por lo que no pueden determinarse las incidencias exactas:

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con losartán raramente se ha comunicado angioedema incluyendo hinchazón de la laringe y glotis que puede causar obstrucción respiratoria y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA.

Trastornos vasculares:

Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Tos

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea

Trastornos hepatobiliares:

Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria, púrpura de Schoenlein- Henoch

Hallazgos en las pruebas de laboratorio

En los estudios clínicos controlados, rara vez se asociaron cambios clínicamente importantes de los parámetros habituales de laboratorio con la administración de losartán-hidroclorotiazida. Se produjo hipercalemia (potasio sérico >5,5 mEq/l) en el 0,7% de los pacientes, pero en estos estudios no fue necesario suspender losartán-hidroclorotiazida debido a la hipercalemia. Las elevaciones de la ALT fueron raras, y generalmente se resolvieron al suspender el tratamiento.

#### **4.9 Sobredosis**

No se dispone de información concreta sobre el tratamiento de las sobredosis de losartán-hidroclorotiazida. Este tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse la administración de losartán-hidroclorotiazida y controlarse estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas son la provocación del vómito si la ingestión es reciente y la corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión por los procedimientos habituales.

### Losartán

Se dispone de escasos datos relativos a la sobredosis en el hombre. La manifestación más probable de sobredosis sería hipotensión y taquicardia; podría aparecer bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produjera una hipotensión sintomática, deberá establecerse un tratamiento de apoyo.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

### Hidroclorotiazida

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### Losartán/hidroclorotiazida

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

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

El efecto antihipertensivo de losartán-hidroclorotiazida se mantiene durante un período de 24 h. En estudios clínicos de al menos un año de duración, el efecto antihipertensivo se mantuvo con el tratamiento continuado. A pesar de la disminución importante de la presión arterial, la administración de losartán-hidroclorotiazida no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la frecuencia cardíaca. En ensayos clínicos, a las 12 semanas de tratamiento con 50 mg de losartán/12,5 mg de hidroclorotiazida, la presión diastólica sedente mínima se redujo por término medio hasta en 13,2 mm Hg.

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

Losartán-hidroclorotiazida es eficaz en la reducción de la presión arterial en hombres y mujeres, pacientes de raza negra y no de raza negra y en pacientes jóvenes (<65 años) y mayores ( $\geq$ 65 años) y es eficaz en todos los grados de hipertensión (ver sección 4.2).

#### Losartán

Losartán es un antagonista oral de los receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>). La angiotensina II se une al receptor AT<sub>1</sub>, presente en numerosos tejidos (p. ej., músculo liso vascular, glándula suprarrenal, riñones y

corazón), e induce varias acciones biológicas importantes, como vasoconstricción y liberación de aldosterona. Estimula también la proliferación de las células musculares lisas. Según los bioensayos de unión y farmacológicos, la angiotensina II se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. *In vitro* e *in vivo*, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo ácido carboxílico (E-3174) bloquean todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

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

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

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

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

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

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

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

En los estudios clínicos, la administración una vez al día de losartán a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión sistólica y diastólica; en estudios clínicos de hasta un año, se mantuvo el efecto antihipertensivo. La determinación de la presión arterial mínima (24 horas después de la dosis) con relación a la máxima (5-6 horas después de la dosis), demostró una reducción de la presión arterial relativamente constante más de 24 horas. El efecto antihipertensivo fue paralelo a los ritmos diurnos naturales. La reducción de la presión arterial al final del



intervalo entre dosis era aproximadamente del 70-80% del efecto observado 5-6 horas después de la dosis. La supresión de losartán en los pacientes hipertensos no originó un rebote brusco de la presión arterial. A pesar de la significativa reducción en la presión arterial, la administración de losartán no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la frecuencia cardíaca.

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

Losartán es igualmente eficaz en varones y mujeres y en hipertensos jóvenes ( $<65$  años) y ancianos ( $\geq 65$  años). Aunque losartán es antihipertensivo en todas las razas, al igual que ocurre con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra muestran una respuesta menor, en promedio, a la monoterapia con losartán que los pacientes de raza no negra. Cuando se administra junto con diuréticos de tipo tiazídico, los efectos antihipertensivos de losartán/hidroclorotiazida son aproximadamente aditivos.

#### Hidroclorotiazida

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

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

Después de la administración oral, la diuresis empieza a las 2 horas, alcanza el máximo en unas 4 horas y dura de 6 a 12 horas.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Losartán

#### Absorción

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

Alrededor del 14% de una dosis de losartán administrada por vía intravenosa u oral se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con  $^{14}\text{C}$ , la

radiactividad plasmática circulante se atribuye principalmente a losartán y a su metabolito activo. En cerca del 1% de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de losartán a su metabolito activo.

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

#### Eliminación

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

Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo descienden de forma poliexponencial con una semivida terminal de unas 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

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

#### Hidroclorotiazida

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

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

### **Características en los pacientes**

#### Losartán/hidroclorotiazida

Las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo y la absorción de hidroclorotiazida en los hipertensos de edad avanzada no son significativamente distintas de las de los hipertensos jóvenes.

#### Losartán

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

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

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

No hay datos relevantes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

Celulosa microcristalina,  
Almidón de maíz pregelatinizado (sin gluten)  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Hidroxipropilcelulosa  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Oxido de hierro amarillo (E-172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

36 meses

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Blisters PVC-PE-PVDC/ Aluminio.  
Envases de 28 ó 500 (Envase clínico) comprimidos recubiertos con película.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.  
La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION**

LABORATORIOS CINFA, S.A.  
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta  
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

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

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

**Junio 2007**

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