FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COZAAR 12,5 mg INICIO comprimidos recubiertos con película
COZAAR 50 mg comprimidos recubiertos con película
COZAAR 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg INICIO contiene 12,5 mg de losartán potásico.
Cada comprimido de Cozaar 50 mg contiene 50 mg de losartán potásico.
Cada comprimido de Cozaar 100 mg contiene 100 mg de losartán potásico.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg INICIO contiene 24 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).
Cada comprimido de Cozaar 50 mg contiene 24,2 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).
Cada comprimido de Cozaar 100 mg contiene 48,5 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimidos)

Cozaar 12,5 mg INICIO comprimidos
Los comprimidos recubiertos con película son de color azul, ovalados, con 11 grabado en una cara y lisos por la otra.

Cozaar 50 mg comprimidos
Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco, ovalados, con 952 grabado en una cara y ranurados por la otra.
La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

Cozaar 100 mg comprimidos
Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco, con forma de lágrima, con 960 grabado en una cara y lisos por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos y niños y adolescentes de 6 a 18 años.
- Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes adultos con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 con proteinuria ≥ 0,5 g/día como parte del tratamiento antihipertensivo (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en pacientes adultos cuando el tratamiento con inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) no se considera adecuado debido a incompatibilidad, *especialmente tos*, o contraindicación. Los pacientes con insuficiencia cardiaca que han sido estabilizados con un inhibidor de la ECA no deben cambiar a losartán. Los pacientes deben tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40% y deben estar clínicamente estabilizados y en un régimen de tratamiento establecido para la insuficiencia cardiaca crónica.
- Reducción del riesgo de ictus en pacientes adultos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

confirmada mediante electrocardiograma (ECG) (ver sección 5.1 Estudio LIFE, Raza).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión
La dosis habitual de inicio y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento. En algunos pacientes se puede lograr un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día (por la mañana).

Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida) (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 con proteinuria ≥ 0,5 g/día
La dosis habitual de inicio es 50 mg una vez al día. Al mes de haber iniciado el tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y medicamentos de acción central) (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1), así como con insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Insuficiencia cardiaca
La dosis habitual de inicio de losartán en pacientes con insuficiencia cardiaca es de 12,5 mg una vez al día. De forma general, la dosis se debe aumentar a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día, 100 mg al día, hasta una dosis máxima de 150 mg al día) según la tolerabilidad del paciente.

Reducción del riesgo de ictus en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante ECG
La dosis habitual de inicio es de 50 mg de losartán una vez al día. En función de la respuesta de la presión arterial se debe añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o incrementar la dosis de losartán hasta 100 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular:
En pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), se debe considerar una dosis inicial de 25 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis:
No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:
En aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática se debe considerar el uso de una dosis menor. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

6 meses - menos de 6 años
No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños con edad entre 6 meses y menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

6 a 18 años
En pacientes que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es 25 mg una vez al día en pacientes de >20 a <50 kg. (En casos excepcionales, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 50 mg una vez al día). La dosis se debe ajustar en función de la respuesta de la presión arterial.

En pacientes de >50 kg, la dosis habitual es de 50 mg una vez al día. En casos excepcionales, se puede ajustar la dosis hasta un máximo de 100 mg una vez al día. En pacientes pediátricos no se han estudiado dosis mayores de 1,4 mg/kg (o superiores a 100 mg) al día.

No se recomienda el uso de losartán en niños menores de 6 años debido a la escasez de datos disponibles en estos grupos de pacientes.

Asimismo, no se recomienda su uso en niños con tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m^2 debido a la ausencia de datos (ver también sección 4.4).

Tampoco se recomienda losartán en niños con insuficiencia hepática (ver también sección 4.4).

Uso en personas de edad avanzada

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años se debe valorar iniciar el tratamiento con 25 mg.

Forma de administración

Los comprimidos de losartán se deben tragar enteros con un vaso de agua.
Los comprimidos de losartán se pueden administrar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en las secciones 4.4 y 6.1.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave.

El uso concomitante de losartán con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad
Angioedema. Se deben controlar estrechamente aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) (ver sección 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo losartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con losartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

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, se puede producir una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un aumento de la dosis. Estos cuadros se deben corregir antes de iniciar la administración de losartán, o bien se debe utilizar una dosis inicial más baja (ver sección 4.2). Esto también aplica a niños de 6 a 18 años.

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y se deben solucionar. En un ensayo clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo placebo (ver sección 4.8). Por tanto, se deben controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de potasio así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente se debe controlar estrechamente en pacientes con insuficiencia cardiaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim) (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, se debe considerar una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, no se debe administrar losartán a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

No se recomienda losartán en niños con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluido fracaso renal (en concreto, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardiaca grave o con disfunción renal preexistente). Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han notificado 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 se debe utilizar con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no está recomendado en niños con una tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m^2 debido a la ausencia de datos (ver sección 4.2).

La función renal se debe controlar con regularidad durante el tratamiento con losartán ya que se puede deteriorar. Esto es especialmente relevante cuando losartán se administra en presencia de otras enfermedades (fiebre, deshidratación) que pueden afectar a la función renal.

El uso concomitante de losartán e inhibidores de la ECA no está recomendado ya que se ha demostrado que altera la función renal (ver sección 4.5).

Trasplante renal
No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario
De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de losartán.

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular
Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

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).

No hay suficiente experiencia clínica con losartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, losartán se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de losartán con un betabloqueante se debe usar con precaución (ver sección 5.1).

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.

Excipientes
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.

Embarazo
No se debe iniciar el tratamiento con losartán durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con losartán se considere esencial, el tratamiento de las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas se debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartán se debe

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Otras advertencias y precauciones

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 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.

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera absolutamente imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a un estrecho y frecuente control de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros medicamentos antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como reacción adversa (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. Durante un ensayo clínico, se observó que fluconazol (inhibidor del CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50%. Y se observó que el tratamiento concomitante con losartán y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produjo una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición cuando se administró en combinación con fluvastatina (inhibidor débil del CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con medicamentos que retienen potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina, medicamentos que contengan trimetoprim), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede dar lugar a aumentos en el potasio sérico. Por tanto, la administración conjunta no se aconseja.

Se han notificado casos de aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad cuando se administró litio junto con inhibidores de la ECA. También se han notificado casos muy raros con antagonistas del receptor de la angiotensina II. La administración conjunta de litio y losartán se debe realizar con precaución. Si esta combinación se considera imprescindible, se recomienda controlar los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

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), se puede producir una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, que incluye

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

posible fallo renal agudo y un aumento en el potasio sérico, especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación se debe administrar con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe considerar vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

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 ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

El zumo de pomelo contiene componentes que inhiben las enzimas del CYP450 y pueden disminuir la concentración del metabolito activo de losartán, lo que puede reducir el efecto terapéutico. Se debe evitar el consumo de zumo de pomelo mientras se toman los comprimidos de losartán.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de losartán durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de losartán durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAIIs), los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartán se debe interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAII durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fracaso renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también sección 5.3).

Si la exposición a losartán se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo.

Se debe vigilar estrechamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con losartán por si se produjera hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Dado que no hay información disponible sobre el uso de losartán durante la lactancia, no se recomienda el uso de losartán y se prefieren tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de recién nacidos o bebés prematuros.

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 se debe tener en cuenta que durante el tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

antihipertensivo pueden aparecer ocasionalmente mareos o somnolencia, en concreto al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

4.8. Reacciones adversas

Losartán se ha evaluado en ensayos clínicos como se detalla a continuación:

- En un ensayo clínico controlado de > 3.000 pacientes adultos, de 18 años y mayores, con hipertensión esencial.
- En un ensayo clínico controlado en 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años.
- En un ensayo clínico controlado de > 9.000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda (ver estudio LIFE, sección 5.1).
- En ensayos clínicos controlados de > 7.700 pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica (ver estudio ELITE I, ELITE II y HEAAL, sección 5.1).
- En un ensayo clínico controlado de > 1.500 pacientes con diabetes tipo 2, de 31 años y mayores, con proteinuria (ver estudio RENAAL, sección 5.1).

En estos ensayos clínicos, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de los ensayos clínicos controlados con placebo y de la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	**Frecuencia de reacción adversa por indicación**				**Otro**
	Hipertensión	**Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda**	**Insuficiencia cardiaca crónica**	**Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal**	**Experiencia poscomercialización**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
anemia			frecuentes		frecuencia no conocida
trombocitopenia					frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema* y vasculitis**					raras
Trastornos psiquiátricos					
depresión					frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso					
mareo	frecuentes	frecuentes	frecuentes	frecuentes	
somnolencia	poco frecuentes				
cefalea	poco frecuentes		poco frecuentes		
trastorno del sueño	poco frecuentes				
parestesia			raras		
migraña					frecuencia no conocida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	**Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda**	**Insuficiencia cardiaca crónica**	**Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal**	**Experiencia poscomercialización**
disgeusia					frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
vértigo	frecuentes	frecuentes			
acúfenos					frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos					
palpitaciones	poco frecuentes				
angina de pecho	poco frecuentes				
síncope			raras		
fibrilación auricular			raras		
accidente cerebrovascular			raras		
Trastornos vasculares					
hipotensión (ortostática) (que incluye efectos ortostáticos relacionados con la dosis) ‖	poco frecuentes		frecuentes	frecuentes	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
disnea			poco frecuentes		
tos			poco frecuentes		frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					
dolor abdominal	poco frecuentes				
estreñimiento	poco frecuentes				
diarrea			poco frecuentes		frecuencia no conocida
náuseas			poco frecuentes		
vómitos			poco frecuentes		
angioedema intestinal					raras
Trastornos hepatobiliares					
pancreatitis					frecuencia no conocida
hepatitis					raras
anormalidades de la función hepática					frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
urticaria			poco frecuentes		frecuencia no conocida
prurito			poco frecuentes		frecuencia no conocida
erupción	poco frecuentes		poco frecuentes		frecuencia no conocida
fotosensibilidad					frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
mialgia					frecuencia no conocida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Reacción adversa	Frecuencia de reacción adversa por indicación				Otro
	Hipertensión	**Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda**	**Insuficiencia cardiaca crónica**	**Hipertensión y diabetes tipo 2 con enfermedad renal**	**Experiencia poscomercialización**
artralgia					frecuencia no conocida
rabdomiólisis					frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios					
deterioro renal			frecuentes		
fracaso renal			frecuentes		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
disfunción eréctil/ impotencia					frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
astenia	poco frecuentes	frecuentes	poco frecuentes	frecuentes	
fatiga	poco frecuentes	frecuentes	poco frecuentes	frecuentes	
edema	poco frecuentes				
malestar					frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias					
hiperpotasemia	frecuentes		poco frecuentes[†]	frecuentes[‡]	
alanina aminotransferasa (ALT) elevada[§]	raras				
aumento de urea en sangre, de creatinina y potasio en suero			frecuentes		
hiponatremia					frecuencia no conocida
hipoglucemia				frecuentes	

[*] Que incluye hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (causando obstrucción de la vía aérea); en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA

[**] Incluida púrpura de Henoch-Schönlein

‖ Especialmente en pacientes con depleción intravascular, p. ej. pacientes con insuficiencia cardiaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos

[†] Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg de losartán en lugar de 50 mg

[‡] En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con los comprimidos de losartán y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mmol/l

[§] Normalmente se resolvió tras suspender el tratamiento

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron losartán que los que recibieron placebo (frecuencias no conocidas): dolor de espalda, infección del tracto urinario, síntomas tipo gripal.

Trastornos renales y urinarios

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado cambios en la función renal, incluido fracaso renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos parece ser similar al observado en pacientes adultos. Los datos en la población pediátrica son limitados.

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

Síntomas de intoxicación

En relación a la sobredosis en humanos, los datos disponibles son limitados. La manifestación más probable de sobredosis puede ser hipotensión y taquicardia. Se puede producir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal).

Tratamiento de la intoxicación

Si se produce hipotensión sintomática, se debe instaurar un tratamiento de apoyo.

Las medidas dependen del momento en el que se tomó el medicamento y del tipo y gravedad de los síntomas. Se debe dar prioridad a la estabilización del sistema cardiovascular. Después de la ingestión oral, está indicada la administración de una dosis suficiente de carbón activo. Después, se deben controlar de forma estrecha las constantes vitales. Las constantes vitales se deben corregir si fuera necesario.

Ni losartán ni su metabolito activo se pueden eliminar por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II solos, código ATC: C09CA01

Losartán es un antagonista oral sintético del receptor de la angiotensina II (tipo AT_1). 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 AT_1 que se encuentra en muchos tejidos (p. ej. músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y produce varias e importantes acciones biológicas, que incluye vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas.

Losartán bloquea selectivamente el receptor AT_1. *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 se produce potenciación de los efectos no deseados mediados por la bradicinina.

Durante la administración de losartán, la supresión de la retroalimentación negativa que ejerce la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento en la actividad de la renina plasmática.
El aumento de la actividad de la renina plasmática produce elevaciones plasmáticas de la angiotensina II.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 tres días hasta alcanzar el valor basal.

Tanto losartán como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2. El metabolito activo es 10-40 veces más activo que losartán basándonos en la relación peso-peso.

En un estudio específicamente diseñado para evaluar la incidencia de tos en pacientes tratados con losartán, en comparación con pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos notificada por los pacientes que recibieron losartán o hidroclorotiazida fue similar y significativamente menor que la de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA. Además, en un análisis global de 16 ensayos clínicos doble ciego en 4.131 pacientes, la incidencia de tos espontánea, notificada 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, excreción fraccional de albúmina e IgG. Losartán mantiene la tasa de filtración glomerular y reduce la fracción de filtración. En general, losartán provoca una disminución del ácido úrico plasmático (normalmente < 0,4 mg/dl) que fue persistente en el tratamiento crónico.

Losartán no tiene efecto sobre los reflejos autónomos, ni efecto sostenido sobre la norepinefrina plasmática.

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, las dosis de 25 mg y 50 mg de losartán provocaron efectos hemodinámicos y neurohormonales positivos caracterizados por un aumento del índice cardíaco y disminución en la presión de enclavamiento capilar pulmonar, en la resistencia vascular sistémica, en la presión arterial sistémica media, en la frecuencia cardiaca y una disminución en los niveles circulantes de aldosterona y norepinefrina, respectivamente. La aparición de hipotensión estuvo relacionada con la dosis en estos pacientes con insuficiencia cardiaca.

Estudios de hipertensión

En ensayos clínicos controlados, la administración de losartán una vez al día a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada, produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica. Las determinaciones 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 arterial en 24 horas; se mantuvo el ritmo diurno natural. La reducción de la presión arterial al final del intervalo de dosificación fue del 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.

Estudio LIFE

El estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) fue un estudio aleatorio, triple ciego y con control activo, realizado en 9.193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda confirmada por ECG. 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 mmHg), se añadía primero hidroclorotiazida (12,5 mg) y, si era necesario, entonces se incrementaba la dosis de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, ictus 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), en comparación con atenolol en los pacientes que alcanzan el objetivo principal combinado. Esto se atribuyó principalmente a una reducción en la incidencia de ictus. El tratamiento con losartán redujo el riesgo de ictus en un 25% en relación a atenolol (p = 0,001, IC del 95% 0,63-0,89). Las tasas de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento.

Raza

En el estudio LIFE, los pacientes de raza negra tratados con losartán tuvieron un mayor riesgo de experimentar el objetivo principal combinado, es decir, un acontecimiento cardiovascular (p. ej. infarto de miocardio, muerte cardiovascular) y especialmente ictus que los pacientes de raza negra tratados con atenolol. Por tanto, los resultados observados con losartán en comparación con atenolol en el estudio LIFE, en relación a la morbimortalidad cardiovascular, no son aplicables a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

Estudio RENAAL

La reducción de los objetivos en la diabetes no insulinodependiente con el estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) fue un estudio controlado, realizado a nivel mundial en el que se incluyeron 1.513 pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, con o sin hipertensión. 751 pacientes fueron tratados con losartán.

El objetivo del estudio fue demostrar un efecto nefroprotector de losartán potásico más allá del beneficio sobre la reducción de la presión arterial.

Los pacientes con proteinuria y una creatinina sérica de 1,3-3,0 mg/dl fueron aleatorizados a recibir 50 mg de losartán una vez al día, aumentando la dosis si era necesario, hasta alcanzar la respuesta de la presión arterial, o a placebo, con un tratamiento antihipertensivo convencional previo, excluyendo inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II.

Los investigadores fueron instruidos para aumentar la medicación del estudio hasta 100 mg al día cuando era adecuado; el 72% de los pacientes tomaron la dosis de 100 mg al día durante la mayor parte del tiempo. Se permitía añadir otros medicamentos antihipertensivos (diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa y beta y también antihipertensivos de acción central) como tratamiento suplementario dependiendo del requerimiento en ambos grupos. Se siguió a los pacientes hasta 4,6 años (media de 3,4 años). El objetivo principal del estudio fue un objetivo combinado que incluía la duplicación de la creatinina sérica, fracaso renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante) o muerte.

Los resultados demostraron que el tratamiento con losartán (327 acontecimientos) en comparación con placebo (359 acontecimientos) provocó una reducción del riesgo del 16,1% (p = 0,022) en el número de pacientes que alcanzaron el objetivo principal combinado. Para los componentes individuales y combinados del objetivo principal, los resultados mostraron una reducción significativa del riesgo en el grupo tratado con losartán: reducción del riesgo del 25,3% (p = 0,006), en el componente duplicación de la creatinina sérica; una reducción del riesgo del 28,6% (p = 0,002), en fracaso renal terminal; una reducción del riesgo del 19,9% (p = 0,009), en fracaso renal terminal o muerte; y una reducción del riesgo del 21,0% (p = 0,01) en duplicación de la creatinina sérica o fracaso renal terminal. La tasa de mortalidad por todas las causas no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento. En este estudio losartán

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fue por lo general bien tolerado, como se demostró con una tasa de interrupción del tratamiento a causa de reacciones adversas que fue comparable al del grupo placebo.

Estudio HEAAL
El estudio HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) fue un estudio clínico controlado, realizado a nivel mundial en 3.834 pacientes con insuficiencia cardiaca (clase II-IV de la NYHA), en pacientes entre 18 y 98 años, que eran intolerantes al tratamiento con inhibidores de la ECA. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 50 mg de losartán una vez al día o 150 mg de losartán, con un tratamiento convencional previo, excluyendo inhibidores de la ECA.

Se siguió a los pacientes durante más de 4 años (media de 4,7 años). El objetivo principal del estudio era un objetivo combinado de muerte por todas las causas u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Los resultados mostraron que el tratamiento con losartán 150 mg (828 acontecimientos) en comparación con losartán 50 mg (889 acontecimientos), resultó en una reducción del riesgo del 10,1% (p = 0,027, intervalo de confianza del 95% 0,82-0,99) en el número de pacientes que alcanzaron el objetivo principal combinado. Esto se atribuye principalmente a una reducción de la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca. El tratamiento con 150 mg de losartán redujo el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca en un 13,5% en relación a 50 mg de losartán (p = 0,025, intervalo de confianza del 95% 0,76-0,98). La tasa de mortalidad por todas las causas no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento. La insuficiencia renal, la hipotensión y la hiperpotasemia fueron más frecuentes en el grupo de 150 mg que en el de 50 mg, pero estas reacciones adversas no provocaron significativamente más interrupciones del tratamiento en el grupo de 150 mg.

Estudios ELITE I y ELITE II
En el estudio ELITE, realizado durante más de 48 semanas de duración en 722 pacientes con insuficiencia cardiaca (Clase II-IV de la NYHA) no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con losartán y los tratados con captopril, en relación al objetivo principal de un cambio a largo plazo en la función renal. En el análisis del estudio ELITE, que comparó losartán y captopril, losartán redujo el riesgo de mortalidad que no fue confirmado en el posterior estudio ELITE II que se describe a continuación.

En el estudio ELITE II, se comparó 50 mg de losartán una vez al día (dosis inicial de 12,5 mg, aumentada a 25 mg y luego a 50 mg, una vez al día) con 50 mg de captopril tres veces al día (dosis inicial de 12,5 mg, aumentada a 25 mg y luego a 50 mg, tres veces al día). El objetivo primario de este estudio prospectivo fue la mortalidad por todas las causas.

En este estudio, 3.152 pacientes con insuficiencia cardiaca (Clase II-IV de la NYHA) fueron seguidos durante casi dos años (media: 1,5 años) para determinar si losartán era superior a captopril en la reducción de la mortalidad por todas las causas. El objetivo primario no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre losartán y captopril en cuanto a reducir la mortalidad por todas las causas.

En ambos estudios clínicos controlados con comparador (no controlados con placebo), en pacientes con insuficiencia cardiaca, la tolerabilidad de losartán fue superior a la de captopril, medida en base a una incidencia significativamente menor de abandonos del tratamiento por reacciones adversas y una incidencia significativamente menor de la frecuencia de tos.

En el ELITE II, se observó un aumento de la mortalidad en el pequeño subgrupo (22% de todos los pacientes con insuficiencia cardiaca) que tomaba betabloqueantes al principio.

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, en comparación con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan adecuados para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares e ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron reacciones adversas y reacciones adversas graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Mecanismo de acción

Población pediátrica

Hipertensión pediátrica
El efecto antihipertensivo de losartán se estableció en un estudio clínico que incluía 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años, con un peso corporal > 20 kg y una tasa de filtración glomerular > 30 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes que pesaron entre 20 y 50 kg recibieron 2,5; 25 o 50 mg de losartán al día y los que pesaron más de 50 kg recibieron 5, 50 o 100 mg de losartán al día. Pasadas tres semanas, la administración de losartán una vez al día disminuyó la presión arterial mínima de una forma dependiente de la dosis.

En general, hubo una dosis-respuesta. La relación dosis-respuesta se hizo muy obvia en el grupo de dosis baja en comparación con el grupo de dosis media (periodo I: -6,2 mmHg frente a -11,65 mmHg), pero fue atenuada al comparar el grupo con dosis media frente al grupo con dosis alta (periodo I: -11,65 mmHg frente a -12,21 mmHg). Las dosis más bajas ensayadas, 2,5 mg y 5 mg, que corresponden a una dosis diaria media de 0,07 mg/kg no parecieron ofrecer una eficacia antihipertensiva coherente.

Estos resultados fueron confirmados durante el periodo II del estudio, cuando los pacientes fueron aleatorizados a continuar con losartán o con placebo, después de tres semanas de tratamiento. La diferencia en el aumento de la presión arterial, en comparación con placebo, fue mayor en el grupo de dosis media (6,70 mmHg con la dosis media frente a 5,38 mmHg con la dosis alta). El aumento en la presión arterial diastólica mínima fue el mismo en pacientes recibiendo placebo y en aquellos continuando con losartán a la dosis más baja en cada grupo, lo que sugiere de nuevo que la dosis más baja en cada grupo no tuvo un efecto antihipertensivo significativo.

No se han ensayado los efectos de losartán a largo plazo en el crecimiento, pubertad y en el desarrollo en general. Tampoco se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento antihipertensivo con losartán en la infancia para reducir la morbimortalidad cardiovascular.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En niños hipertensos (N=60) y normotensos (N=246) con proteinuria, se evaluó el efecto de losartán en la proteinuria en un estudio clínico de 12 semanas, controlado con placebo y con sustancia activa (amlodipino). Se definió proteinuria como el cociente proteína/creatinina en orina ≥0,3. Los pacientes hipertensos (de 6 a 18 años) fueron aleatorizados para recibir losartán (n=30) o amlodipino (n=30). Los pacientes normotensos (de 1 a 18 años) fueron aleatorizados para recibir losartán (n=122) o placebo (n=124). Se administró losartán a dosis de 0,7 mg/kg hasta 1,4 mg/kg (hasta un máximo de 100 mg al día). Se administró amlodipino a dosis de 0,05 mg/kg hasta 0,2 mg/kg (hasta un máximo de 5 mg al día).

En general, después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron losartán experimentaron una reducción estadísticamente significativa en la proteinuria desde el valor basal del 36%, frente al incremento del 1% en el grupo placebo/amlodipino (p≤0,001). Los pacientes hipertensos que recibieron losartán experimentaron una reducción en la proteinuria basal de -41,5% (IC del 95% -29,9; -51,1) frente a +2,4% (IC del 95% -22,2; 14,1) en el grupo de amlodipino. El descenso tanto en la presión sistólica como en la diastólica fue mayor en el grupo de losartán (-5,5/-3,8 mmHg) frente al del grupo de amlodipino (-0,1/+0,8 mmHg). En niños normotensos, se observó un pequeño descenso en la presión arterial en el grupo de losartán (-3,7/-3,4 mmHg) en comparación con el placebo. No se observó una correlación significativa entre el descenso en la proteinuria y en la presión arterial; sin embargo, es posible que el descenso en la presión arterial fuera en parte responsable del descenso en la proteinuria en el grupo tratado con losartán.

Se estudiaron, hasta durante 3 años, los efectos a largo plazo de losartán en niños con proteinuria en la fase de extensión abierta de seguridad del mismo estudio, en el que todos los pacientes que completaron las 12 semanas del estudio base fueron invitados a participar. Un total de 268 pacientes entraron en la fase de extensión abierta y fueron aleatorizados a losartán (N=134) o a enalapril (N=134) y 109 pacientes estuvieron ≥ 3 años de seguimiento (punto de terminación pre-especificado de ≥100 pacientes completando los 3 años de seguimiento en el periodo de extensión). Los rangos de dosis de losartán y enalapril, dados según el criterio del investigador, fueron 0,30 a 4,42 mg/kg/día y 0,02 a 1,13 mg/kg/día, respectivamente. Durante la fase de extensión del estudio, en la mayoría de los pacientes no se excedieron las dosis máximas diarias de 50 mg para un peso corporal inferior a 50 kg y de 100 mg para un peso corporal superior a 50 kg.

En resumen, los resultados de la extensión de seguridad muestran que losartán fue bien tolerado y dio lugar a reducciones sostenidas de la proteinuria sin cambios apreciables en la tasa de filtración glomerular durante 3 años. En los pacientes normotensos (n=205), enalapril tuvo un efecto numéricamente superior sobre la proteinuria en comparación con losartán (-33,0% (IC del 95% -47,2; -15,0) vs -16,6% (IC del 95% -34,9; 6,8)) y sobre la tasa de filtración glomerular (9,4 (IC del 95% 0,4; 18,4) vs -4,0 (IC del 95% - 13,1; 5,0) ml/min/1,73 m^2)). En los pacientes hipertensos (n=49), losartán tuvo un efecto numéricamente superior sobre la proteinuria (-44,5% (IC del 95% -64,8; -12,4) vs -39,5% (IC del 95% -62,5; -2,2)) y sobre la tasa de filtración glomerular (18,9 (IC del 95% 5,2; 32,5) vs -13,4 (IC del 95% -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m^2.

Se realizó un ensayo clínico abierto, con intervalo de dosis para estudiar la seguridad y eficacia de losartán en pacientes pediátricos con hipertensión, con edades entre 6 meses y 6 años. Se aleatorizaron un total de 101 pacientes a una de las tres diferentes dosis de inicio del estudio abierto de losartán: una dosis baja de 0,1 mg/kg/día (N=33), una dosis media de 0,3 mg/kg/día (N=34) o una dosis alta de 0,7 mg/kg/día (N=34). De estos, 27 eran lactantes que fueron definidos como niños con edades entre 6 y 23 meses. La medicación del estudio se aumentó al siguiente nivel de dosis en las semanas 3, 6 y 9 para los pacientes que no alcanzaron la presión arterial deseada y que no recibían la dosis máxima (1,4 mg/kg/día, sin superar 100 mg/día) de losartán.

De los 99 pacientes tratados con la medicación del estudio, 90 (90,9%) pacientes continuaron con la extensión del estudio, con visitas de seguimiento cada 3 meses. La duración media del tratamiento fue de 264 días.

En resumen, el descenso medio de la presión arterial desde el valor basal fue similar en todos los grupos de tratamiento (el cambio desde el valor basal en la semana 3 en la presión arterial sistólica fue -7,3, -7,6 y -6,7 mmHg para los grupos de dosis baja, media y alta, respectivamente; la reducción desde el valor basal en la semana 3 en la presión arterial diastólica fue -8,2, -5,1 y -6,7 mmHg para los grupos de dosis baja,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

media y alta); sin embargo, no hubo un efecto de la respuesta dosis-dependiente estadísticamente significativo para la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica.

Losartán, a dosis tan altas como 1,4 mg/kg, fue por lo general bien tolerado en niños hipertensos con edades entre 6 meses y 6 años después de 12 semanas de tratamiento. El perfil general de seguridad fue comparable entre los grupos de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Distribución

Tanto losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en ≥99%. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros.

Metabolismo o Biotransformación

Alrededor del 14% de una dosis de losartán administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con ^{14}C, la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a losartán y a su metabolito activo. En aproximadamente el 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.

Eliminación

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/intravenosa de losartán marcado con ^{14}C, aproximadamente el 35% / 43% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% / 50% en las heces.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Características en los pacientes
En pacientes hipertensos de edad avanzada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo no son significativamente diferentes de las encontradas en pacientes hipertensos jóvenes.

En mujeres hipertensas, las concentraciones plasmáticas de losartán fueron hasta dos veces mayores que las observadas en varones hipertensos, mientras que en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo no hubo diferencias entre hombres y mujeres.

Tras la administración oral a pacientes con cirrosis hepática inducida por el alcohol, leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que las observadas en voluntarios varones jóvenes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las concentraciones plasmáticas de losartán no se modifican en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 10 ml/min. En comparación con pacientes con función renal normal, el AUC de losartán es aproximadamente 2 veces mayor en pacientes en hemodiálisis. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo no se modifican en pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis.

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

Farmacocinética en pacientes pediátricos
Se ha investigado la farmacocinética de losartán en 50 pacientes pediátricos hipertensos de entre 1 mes y 16 años, después de la administración oral una vez al día de aproximadamente 0,54 a 0,77 mg/kg de losartán (dosis medias).

Los resultados mostraron que el metabolito activo se forma a partir de losartán en todos los grupos de edad. Los resultados mostraron parámetros farmacocinéticos prácticamente similares de losartán después de la administración oral en lactantes y bebés, niños en edad preescolar, niños en edad escolar y adolescentes. Los parámetros farmacocinéticos del metabolito fueron, en un amplio grado, diferentes entre los grupos de edad. Al comparar a los niños en edad preescolar con los adolescentes, estas diferencias fueron estadísticamente significativas. La exposición en lactantes/bebés fue comparativamente alta.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinógeno. En estudios de toxicidad a dosis repetidas, la administración de losartán produjo un descenso en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en el N-urea en plasma y aumentos ocasionales en la creatinina sérica, un descenso en el peso del corazón (sin relación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones en la membrana mucosa, úlceras, erosiones, hemorragias). Al igual que con otras sustancias que afectan directamente al sistema renina-angiotensina, se ha observado que losartán induce reacciones adversas en el desarrollo tardío del feto, lo que conduce a muerte y malformaciones fetales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

celulosa microcristalina (E-460)
lactosa monohidrato
almidón de maíz pregelatinizado
estearato de magnesio (E-572)
hidroxipropil celulosa (E-463)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hipromelosa (E-464)

COZAAR 12,5 mg INICIO, 50 mg y 100 mg contienen potasio en las siguientes cantidades: 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) y 8,48 mg (0,216 mEq) respectivamente.

Los comprimidos de COZAAR 12,5 mg INICIO también contienen cera de carnauba (E-903), dióxido de titanio (E-171) y laca de aluminio de carmín índigo (E-132).

Los comprimidos de COZAAR 50 mg también contienen cera de carnauba (E-903) y dióxido de titanio (E-171).

Los comprimidos de COZAAR 100 mg también contienen cera de carnauba (E-903) y dióxido de titanio (E-171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Frasco de HDPE: No conservar a temperatura superior a 25 ºC. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

COZAAR 12,5 mg INICIO - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en cajas que contienen 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 o 500 comprimidos y envase unidosis de 28 comprimidos para uso hospitalario. Frasco de HDPE de 100 comprimidos.

COZAAR 50 mg - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en cajas que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 o 500 comprimidos y envase unidosis de 28, 56 y 98 comprimidos para uso hospitalario. Frascos de HDPE de 100 o 300 comprimidos.

COZAAR 100 mg - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en cajas que contienen 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 comprimidos y envase unidosis de 28, 56 y 98 comprimidos para uso hospitalario. Frasco de HDPE de 100 comprimidos.

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

Organon Salud, S.L.
Paseo de la Castellana, 77
28046 Madrid
España
Tel.: 915911279

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cozaar 12,5 mg INICIO: 62117
Cozaar 50 mg: 60913
Cozaar 100 mg: 64971

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

Fecha de la primera autorización:
Cozaar 12,5 mg INICIO: 16/junio/1998
Cozaar 50 mg: 22/diciembre/1995
Cozaar 100 mg: 08/agosto/2002

Fecha de la última renovación: 06/noviembre/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios