FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Losartán ALMUS 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Losartán ALMUS 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Losartán Almus 50 mg contiene 50 mg de losartán potásico.
Cada comprimido de Losartán Almus 100 mg contiene 100 mg de losartán potásico.

Cada comprimido de Losartán Almus 50 mg contiene 196 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de Losartán Almus 100 mg contiene 392 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Losartán Almus 50 mg:
Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco, oblongos y ranurados en una cara.
El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Losartán Almus 100 mg:
Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco, oblongos y ranurados en una cara.
El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión esencial.
- Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 con proteinuria $\geq$ 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 $\geq$ 60 años), adultos cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la 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 $\leq$ 40% y deben estar clínicamente estabilizados y en un régimen de tratamiento establecido para la insuficiencia cardiaca.
- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante electrocardiograma (ver sección 5.1 Estudio LIFE, Raza).

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

4.2. Posología y forma de administración

Los comprimidos de losartán deben tragarse con un vaso de agua.
Losartán Almus puede administrarse con o sin alimentos.

Hipertensión
La dosis inicial y de mantenimiento habitual 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 puede lograrse un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día (por la mañana).
Losartán puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida) (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Hipertensión pediátrica
Existen datos limitados relativos a la eficacia y seguridad de losartán para el tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años (ver sección 5.1). Los datos de farmacocinética disponibles en niños hipertensos mayores de un mes de edad también son limitados (ver sección 5.2).

En aquellos 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 ajustará en función de la respuesta de la presión arterial.

En pacientes de más 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) administradas una vez al día.

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

Asimismo, no se recomienda su uso en niños con índice 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).

Pacientes hipertensos con diabetes tipo II con proteinuria ≥ 0,5 mg/día
La dosis habitual de inicio es 50 mg una vez al día. Al mes de haber iniciado el tratamiento con losartán la dosis puede aumentarse hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y fármacos de acción central) (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1) así como con insulina y otros fármacos 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. Generalmente, la dosis debe aumentarse a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día) hasta alcanzar la dosis habitual de mantenimiento de 50 mg una vez al día, según la tolerabilidad del paciente.

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

Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante electrocardiograma
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 deberá añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o se incrementará la dosis de losartán hasta 100 mg una vez al día.

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:
En aquellos pacientes con insuficiencia hepática debe considerarse 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).

Uso en pacientes de edad avanzada
Normalmente no es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años deberá valorarse iniciar el tratamiento con la dosis de 25 mg.

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 trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6.).
Insuficiencia hepática grave.
El uso concomitante de Losartán Almus 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 debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) (ver sección 4.8).

Hipotensión y alteración del equilibrio hidroelectrolítico
En aquellos pacientes con depleción de volumen y/o de sodio debido a tratamiento enérgico con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, puede producirse hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un aumento de la dosis. Estos cuadros deben corregirse antes de iniciar la administración de losartán, o bien se utilizará una dosis inicial más baja (ver sección 4.2). Estas advertencias también son de aplicación a la población pediátrica de 6 a 18 años de edad.

Alteración del equilibrio electrolítico
Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes y deberán ser solucionadas. En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo que recibió placebo (ver sección 4.8). Por tanto, deben controlarse cuidadosamente las

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

concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente en aquellos 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 y sustitutos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática
Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, debe considerarse el uso de una dosis menor en pacientes con historial 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).
Losartán tampoco está recomendado 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, incluida insuficiencia renal (en particular, 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 con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de los niveles de 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 después de interrumpir el tratamiento. Losartán debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal
Losartán no está recomendado para uso en niños que posean un índice de filtración glomerular < 30ml/min/1,73 m^2 debido a la ausencia de datos (ver sección 4.2).
La función renal debe vigilarse regularmente durante el tratamiento con losartán ya que puede deteriorarse. Esto es especialmente relevante cuando losartán se administra a pacientes que presentan 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 hiperaldosteronismo primario no responderán a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de comprimidos de losartán en estos pacientes.

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

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

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 debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de losartán con un betabloqueante debe usarse con precaución (ver sección 5.1).

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con losartán durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con losartán, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con losartán, y si procede, 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 ECA son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

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

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

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

Angioedema intestinal

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

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

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartán. El uso concomitante de losartán con medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) pueden 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 de 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 losartán en combinación con fluvastatina (inhibidor débil de 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), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede provocar aumentos de los niveles plasmáticos de potasio. Por tanto, la administración conjunta con estos medicamentos no es aconsejable.

Se han notificado casos de aumentos reversibles de las concentraciones plasmáticas 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 debe realizarse con precaución. En los casos en que la administración de esta combinación se considere imprescindible se recomienda controlar los niveles plasmáticos de litio mientras dure el tratamiento 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), puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede conducir a una elevación del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo y un aumento de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes con función renal reducida preexistente. Esta combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se debe vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3).
Si se produce una exposición a losartán a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con losartán deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia
No se recomienda el uso de Losartán Almus durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la lactancia y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar maquinaria debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo pueden aparecer mareos o somnolencia, en particular al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

4.8. Reacciones adversas

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

- En un ensayo clínico controlado en más de 3000 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 en más de 9000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda. (ver estudio LIFE, sección 5.1)
- En ensayos clínicos controlados en más de 7700 pacientes adultos, con insuficiencia cardiaca crónica. (ver estudio ELITE I, ELITE II y HEAAL, sección 5.1)

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

- 00En un ensayo clínico controlado en más de 1500 pacientes con diabetes tipo II, 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 clasificación: 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).

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 post-comercialización**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
anemia			frecuente		frecuencia no conocida
trombocitopenia					frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema* y vasculitis**					rara
Trastornos del sistema nervioso					
depresión					frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso					
mareos	frecuente	frecuente	frecuente	frecuente	
somnolencia	poco frecuente				
cefalea	poco frecuente		poco frecuente		
trastornos del sueño	poco frecuente				
parestesia			rara		
migraña					frecuencia no conocida
disgeusia					frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
vértigo	frecuente	frecuente			
acúfenos					frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos					
palpitaciones	poco frecuente				
angina de pecho	poco frecuente				
síncope			rara		
fibrilación auricular			rara		

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

accidente cerebrovascular			rara		
Trastornos vasculares					
hipotensión (ortostática) (incluyendo efectos ortostáticos relacionados con la dosis) ‖	poco frecuente		frecuente	frecuente	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
disnea			poco frecuente		
tos			poco frecuente		frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales					
dolor abdominal	poco frecuente				
estreñimiento	poco frecuente				
diarrea			poco frecuente		frecuencia no conocida
náuseas			poco frecuente		
vómitos			poco frecuente		
angioedema intestinal					rara
Trastornos hepatobiliares					
pancreatitis					frecuencia no conocida
hepatitis					rara
anomalías de la función hepática					frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
urticaria			poco frecuente		frecuencia no conocida
prurito			poco frecuente		frecuencia no conocida
erupción	poco frecuente		poco frecuente		frecuencia no conocida
fotosensibilidad					frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
mialgia					frecuencia no conocida
artralgia					frecuencia no conocida
rabdomiólisis					frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios					
Alteración renal			frecuente		
Fallo renal			frecuente		
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 frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente	
fatiga	poco frecuente	frecuente	poco frecuente	frecuente	
edema	poco frecuente				
Malestar general					frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias					

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

hiperpotasemia	frecuente		poco frecuente †	frecuente ‡	
elevación de la alanina amino-transferasa (ALT) §	rara				
aumento de la urea sanguínea, de la creatinina y del potasio séricos			frecuente		
hiponatremia					frecuencia no conocida
hipoglucemia				frecuente	

* Incluyendo 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

** Incluyendo púrpura de Schonlein-Henoch

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

† Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg 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, incluyendo insuficiencia renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación
Los datos disponibles con respecto a la sobredosis en humanos son limitados. Los síntomas más probables, dependiendo del grado de sobredosis, son hipotensión y taquicardia. Podría producirse bradicardia como estimulación parasimpática (vagal).

Tratamiento de la intoxicación
Si se produjera una hipotensión ortostática, debería instaurarse un tratamiento de apoyo. Las medidas dependen del momento en el que se tomó el medicamento y del tipo y gravedad de los síntomas. Debe

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

darse prioridad a la estabilización del sistema cardiovascular. Después de la ingestión oral, está indicada la administración de una dosis suficiente de carbón activo. Después, debe realizarse un seguimiento cuidadoso de las constantes vitales. Las constantes vitales deben corregirse si fuera necesario.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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, incluyendo 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. Incluso a pesar de estos aumentos, se mantiene la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II. Tras la interrupción del tratamiento con losartán, los valores de la actividad de la renina plasmática y de angiotensina II se redujeron en 3 días hasta alcanzar el valor basal.

Tanto losartán como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor 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.

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. La determinación de la presión arterial 24 horas después de la administración, en relación a 5-6 horas después de la administración, demostró un descenso relativamente estable 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 de aproximadamente el 70-80% del efecto observado 5-6 horas después de la dosis.

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

La supresión de losartán en los enfermos hipertensos no produjo un aumento brusco de la presión arterial (rebote). A pesar del descenso importante de la presión arterial, losartán no tuvo un efecto clínicamente relevante 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 activo, realizado en 9.193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda confirmada por electrocardiograma. Los pacientes fueron aleatorizados a 50 mg de losartán una vez al día ó 50 mg de atenolol una vez al día. Si no se alcanzaba la presión arterial deseada (<140/90 mm de Hg), se añadía primero hidroclorotiazida (12,5 mg) y, si era necesario, entonces se incrementaba la dosis de losartán o atenolol hasta 100 mg una vez al día. Si era necesario para alcanzar la presión arterial deseada, se añadían otros antihipertensivos, a excepción de los inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II o betabloqueantes.

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

El objetivo principal fue la combinación de morbimortalidad cardiovascular determinada por una reducción en la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La presión arterial disminuyó significativamente a niveles similares en los dos grupos. El tratamiento con losartán produjo una reducción del riesgo del 13,0% (p=0,021, IC del 95% 0,77-0,98), comparado con atenolol en los pacientes que alcanzaban el objetivo principal combinado. Esto se atribuye principalmente a una reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular. El tratamiento con losartán redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25% en relación a atenolol (p=0,001, IC del 95% 0,63-0,89). Los índices de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento.

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, acontecimientos cardiovasculares (p. ej. infarto de miocardio, muerte cardiovascular) y especialmente accidente cerebrovascular 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.

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

Los investigadores fueron instruidos para aumentar la medicación del estudio hasta 100 mg al día cuando era apropiado; el 72% de los pacientes tomaron la dosis de 100 mg al día durante la mayor parte del estudio. Se permitía añadir otros fármacos antihipertensivos (diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y también antihipertensivos de acción central) como tratamiento suplementario dependiendo del requerimiento en ambos grupos. Se siguió a los pacientes hasta durante 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, insuficiencia renal terminal (necesidad de diálisis o transplante) o muerte.

Los resultados demostraron que el tratamiento con losartán (327 acontecimientos) comparado 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 el componente progresión a insuficiencia renal terminal; una reducción del riesgo del 19,9% (p=0,009) en la combinación de los componentes progresión a insuficiencia renal terminal o muerte; y una reducción del riesgo del 21,0% (p=0,01) en la combinación de los componentes duplicación de la creatinina sérica o progresión a insuficiencia renal terminal. El índice de mortalidad por todas las causas no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento.

En este estudio losartán fue por lo general bien tolerado, como se demostró con un índice 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) comparado 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 muerte 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 estos acontecimientos adversos 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.

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

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 2 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 efectos secundarios y una incidencia significativamente menor 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 enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.
ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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

Población pediátrica
Hipertensión pediátrica

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

El efecto antihipertensivo de losartán se estableció en un estudio clínico que incluía 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad, con un peso corporal > 20 kg y un índice 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 3 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 comparada con el grupo de dosis media (periodo I: -6,2 mm de Hg frente a -11,65 mm de Hg), pero fue atenuada al comparar el grupo con dosis media frente al grupo con dosis alta (periodo I: -11,65 mm de Hg frente a -12,21 mm de Hg). Las dosis más bajas estudiadas, 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 3 semanas de tratamiento. La diferencia en el aumento de la presión arterial, comparada con placebo, fue mayor en el grupo de dosis media (6,70 mm de Hg con la dosis media frente a 5,38 mm de Hg 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 estudiado los efectos de losartán a largo plazo en el crecimiento, pubertad y en el desarrollo en general. Tampoco se ha estudiado la eficacia a largo plazo del tratamiento antihipertensivo con losartán en la infancia para reducir la morbimortalidad cardiovascular.

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 índice 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 mm Hg) frente al del grupo de amlodipino (-0,1/+0,8 mm Hg). En niños normotensos, se observó un pequeño descenso en la presión arterial en el grupo de losartán (-3,7/-3,4 mm Hg) comparado 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

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

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 el índice de filtración glomerular durante 3 años. En los pacientes normotensos (n=205), enalapril tuvo un efecto numéricamente superior sobre la proteinuria comparado con losartán (-33,0% (IC del 95% -47,2;-15,0) vs -16,6% (IC del 95% -34,9; 6,8)) y sobre el índice de filtración glomerular (9,4(IC del 95% 0,4; 18,4) vs -4,0(IC del 95% -13,1; 5,0) ml/min/1,73m$_2$)). 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 el índice de filtración glomerular (18,9(IC del 95% 5,2; 32,5) vs -13,4(IC del 95% -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m$_2$.

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 $\geq$99%. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros.

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 cerca del uno por ciento de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de losartán en su metabolito activo.

Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos.

Eliminación

El aclaramiento plasmático de losartán y de su metabolito activo es de unos 600 y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de losartán y de su metabolito activo es de unos 74 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.

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

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.

Características en los pacientes

En pacientes hipertensos mayores, 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 2 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 sometidos a hemodiálisis.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo no se modifican en pacientes con insuficiencia renal o sometidos a 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 de edad, 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 farmacocinéticas prácticamente similares de losartán después de la administración oral en lactantes y bebes, 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/bebes fue comparativamente alta.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinógeno. En estudios 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

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

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 efectos adversos en el desarrollo tardío del feto, lo que conduce a muerte y malformaciones fetales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio

Losartán Almus 50 mg y 100 mg contienen potasio en las siguientes cantidades: 4,24 mg (0,108 mEq) y 8,48 mg (0,216 mEq) respectivamente.

Los comprimidos de Losartán Almus 50 mg y Losartán Almus 100 mg también contienen hidroxipropilmeticelulosa, polietilenglicol 400 y dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Losartán Almus 50 mg.-
Blisters de PVC blanco/Aluminio, en envases de 28 comprimidos recubiertos con película.

Losartán Almus 100 mg.-
Blisters de PVC blanco/Aluminio, en envases de 28 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Almus Farmacéutica, S.A.U.
Marie Curie, 54 08840 Viladecans (Barcelona), España

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Losartán ALMUS 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.011
Losartán ALMUS 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.012

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

Fecha de la primera autorización: 25/06/2007.
Fecha de la renovación de la autorización: 25/06/2012.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025

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