

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Losartán Aurovitas Spain 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Losartán Aurovitas Spain 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Losartán Aurovitas Spain 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 50 mg de losartán potásico.

Cada comprimido de Losartán Aurovitas Spain 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 100 mg de losartán potásico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

50 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos biconvexos, ranurados, con la marca 3 L (diámetro de 10 mm).

100 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco, ovalados, biconvexos, ranurados, con la marca 4 L (diámetro de 9,2 x 18,3 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos y en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad.
- Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/día como parte de un tratamiento antihipertensivo.
- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda demostrada mediante electrocardiograma (ECG) (ver sección 5.1 ensayo LIFE, raza).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

La dosis inicial y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza 3-6 semanas después 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 Aurovitas Spain puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1), especialmente con diuréticos (por ejemplo hidroclorotiazida).

Población pediátrica

Existen datos limitados sobre la eficacia y seguridad de losartán en niños y adolescentes con edades comprendidas entre 6-18 años de edad para el tratamiento de la hipertensión arterial (ver sección 5.1). Los datos disponibles sobre la farmacocinética en niños hipertensos de más de un mes de edad son limitados (ver sección 5.2).

Para los pacientes que pueden tragar los comprimidos, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día en pacientes > 20 a <50 kg. En casos excepcionales la dosis puede aumentarse a un máximo de 50 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta de la presión arterial.

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

Losartán no está recomendado para uso en niños menores de 6 años, ya que se dispone de datos limitados en este grupo de pacientes.

No se recomienda en niños con tasa de filtración glomerular <30 ml/min / 1,73 m², ya que no hay datos disponibles (ver también la sección 4.4).

Losartán no se recomienda en niños con insuficiencia hepática (ver también sección 4.4).

Pacientes diabéticos tipo II hipertensos con proteinuria $\geq 0,5$ g/día

La dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 100 mg al día dependiendo de la respuesta de la presión arterial desde un mes después del inicio del tratamiento en adelante. Losartán Aurovitas Spain puede administrarse con otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos, bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes alfa o beta y medicamentos que actúan a nivel central) así como con insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej., sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda demostrada mediante ECG

La dosis inicial habitual es de 50 mg de Losartán Aurovitas Spain una vez al día. Deberá añadirse una dosis baja de hidroclorotiazida y/o se incrementará la dosis de losartán a 100 mg una vez al día dependiendo de la respuesta de la presión arterial.

Uso en los pacientes con depleción del volumen intravascular

Para pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej., los tratados con dosis altas de diuréticos), se recomienda 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 se requiere un ajuste en la dosis inicial en aquellos pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Debe considerarse el uso de una dosis menor en aquellos pacientes con una historia de insuficiencia hepática. No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Uso en pacientes de edad avanzada

Aunque se debe considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento con 25 mg en pacientes mayores de 75 años de edad, el ajuste de la dosis no es generalmente necesario para los pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Losartán comprimidos debe tragarse con un vaso de agua.

Losartán Aurovitas Spain puede administrarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de Losartán Aurovitas Spain con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Angioedema. Los pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta, y/o lengua), se debe vigilar estrechamente (ver sección 4.8).

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Puede aparecer hipotensión sintomática, sobre todo tras la administración de la primera dosis y tras el aumento de la dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de la sal de la dieta, diarrea o vómitos. Estas condiciones deben corregirse antes de la administración de Losartán Aurovitas Spain, o debe utilizarse una menor dosis inicial (ver sección 4.2). Esto también es de aplicación a los niños de entre 6 y 18 años de edad.

Desequilibrio de electrolitos

Los desequilibrios de electrolitos son comunes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deben ser tratados. En un estudio clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con Losartán Aurovitas Spain en comparación con el grupo placebo (ver sección 4.8). Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina deben ser estrechamente vigilados, especialmente los pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio con losartán no está recomendado (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

Dado que los datos farmacocinéticos demuestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, debe considerarse el uso de una dosis menor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No hay experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, losartán no debe administrarse en 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 ha notificado cambios de la función renal, incluida insuficiencia renal (en particular, en pacientes cuya función renal depende del sistema renina-angiotensina-aldosterona tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o disfunción renal preexistente). Como con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona se han notificado en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único, aumentos de la urea en sangre y de la creatinina sérica; estos cambios de la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán debe usarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único.

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no se recomienda en niños con tasa de filtración glomerular <30 ml/min / $1,73$ m² ya que no hay datos disponibles (ver sección 4.2).

La función renal debe controlarse regularmente durante el tratamiento con losartán, ya que puede deteriorarse. Esto ocurre sobre todo cuando se administra losartán en presencia de otros estados (fiebre, deshidratación) que probablemente alteran la función renal.

El uso concomitante de losartán y los inhibidores de la ECA ha demostrado que altera la función renal. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.5).

Trasplante renal

No existe experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de losartán comprimidos.

Enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con isquemia cardiovascular y enfermedades cerebrovasculares, puede producir un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, hay - al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (a menudo grave).

No hay suficiente experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal concomitante grave, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase IV), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas con amenaza para la vida. Por lo tanto, losartán debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de losartán con un betabloqueante debe utilizarse con precaución (ver sección 5.1).

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Embarazo

Losartán no debe iniciarse durante el embarazo. A menos que se considere esencial el tratamiento continuado con losartán, las pacientes que estén considerando quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con losartán debe interrumpirse de inmediato, y, en su caso, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o 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.

Otras advertencias y precauciones

Como se observa para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, losartán y otros antagonistas de angiotensina son aparentemente menos eficaces en la reducción de la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población de hipertensos de raza negra.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Losartán es predominantemente metabolizado por el citocromo P450 (CYP) 2C9 al metabolito activo ácido carboxílico. En un ensayo clínico se observó que el fluconazol (un inhibidor de CYP2C9) reduce la exposición al metabolito activo en aproximadamente un 50%. Se observó que el tratamiento concomitante de losartán con rifampicina (inductor de enzimas metabólicas) redujo en un 40% la concentración plasmática del metabolito activo. La relevancia clínica de este efecto es desconocido. No se observó diferencia en la exposición con tratamiento concomitante con fluvastatina (débil inhibidor de CYP2C9).

Al igual que con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros medicamentos que retienen potasio (por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, puede dar lugar a aumentos del potasio plasmático. No se aconseja la administración concomitante.

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones plasmáticas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. También se han notificado casos muy raros con los antagonistas de los receptores angiotensina II. La administración conjunta de losartán y litio debe realizarse con precaución. Si esta combinación resulta indispensable, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de litio durante la administración concomitante.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs (es decir, inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico en dosis anti-inflamatorias y AINEs no selectivos), puede ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio plasmático especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciarse el 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).

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 ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no puede descartarse un pequeño aumento en el riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con inhibidores de los receptores de angiotensina II (ARAII), pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuo con ARAII se considera esencial, las pacientes que estén considerando quedarse embarazadas deberán cambiarse a otros tratamientos antihipertensivos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con losartán debe interrumpirse de inmediato y, en su caso, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con losartán durante el segundo y tercer trimestre de embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). En caso de que la exposición a losartán se haya producido a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda comprobar mediante ultrasonidos la función renal y craneal.

Los niños cuyas madres han tomado losartán deben ser observados estrechamente por si aparece hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Dado que no se dispone de información sobre el uso de Losartán Aurovitas Spain durante la lactancia, no se recomienda Losartán Aurovitas Spain y es preferible utilizar tratamientos alternativos con mejor perfil de seguridad establecido para la lactancia, sobre todo mientras se esté dando el pecho a recién nacidos o prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir vehículos o manejar máquinas, debe tenerse en cuenta que los mareos o somnolencia pueden ocurrir ocasionalmente cuando se toman tratamientos antihipertensivos, en particular, durante el inicio del tratamiento o cuando se aumenta 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 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 en más de 9.000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda (ver Ensayo LIFE, sección 5.1),
- en un ensayo clínico controlado en más de 7.700 pacientes adultos, con insuficiencia cardiaca crónica (ver Ensayos ELITE I, ELITE II y HEAAL, sección 5.1),
- en un ensayo clínico controlado en más de 1.500 pacientes con diabetes tipo II, de 31 años y mayores, con proteinuria (ver Ensayo RENAAL, sección 5.1).

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

La frecuencia de reacciones adversas se enumeran a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo y en la experiencia postcomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa por indicación				Otros
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda	Insuficiencia cardiaca crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía	Experiencia postcomercialización
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		
trastornos del sueño	poco frecuentes				
parestesia			raras		
migraña					frecuencia no conocida
disgeusia					frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
vértigo	frecuentes	frecuentes			
tinnitus					frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos					
palpitaciones	poco frecuentes				
angina pectoris	poco frecuentes				
síncope			raras		
fibrilación auricular			raras		
accidente cerebrovascular			raras		

Trastornos vasculares					
hipotensión (ortostática) (incluyendo 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
nauseas			poco frecuentes		
vómitos			poco frecuentes		
Trastornos hepato biliares					
pancreatitis					frecuencia no conocida
hepatitis					raras
alteraciones 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
artralgia					frecuencia no conocida
rabdomiólisis					frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios					
insuficiencia renal			frecuentes		
fallo 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 aumentada (ALT) §	raras				
aumento de la urea sanguínea, de la creatinina sérica, y del potasio sérico			frecuentes		
hiponatremia					frecuencia no conocida
hipoglucemia				frecuentes	

*Incluyendo hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe, y/o lengua (causando obstrucción de las vías respiratorias); en algunos de estos pacientes se ha notificado angioedema en el pasado en conexión con la administración de otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA

**Incluyendo púrpura de Henoch-Schönlein

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

†Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg de losartán en vez de 50 mg

‡En un ensayo clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con Losartán comprimidos desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mmol/l y en los pacientes tratados con placebo se produjo en el 3,4% de los mismos.

§Generalmente se resolvió tras la suspensión del tratamiento

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron con una mayor frecuencia en pacientes que recibieron losartán que en aquellos que recibieron placebo (frecuencia no conocida): dolor de espalda, infección en el tracto urinario, y síntomas parecidos a la gripe.

Trastornos renales y urinarios:

Se han notificado en pacientes de riesgo como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona cambios en la función renal incluyendo fallo renal; 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.

En la población pediátrica los datos 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación

Hay datos limitados con respecto a la sobredosis en humanos. Las manifestaciones de sobredosis más probables serían hipotensión y taquicardia. Podría producirse bradicardia como consecuencia de estimulación parasimpática (vagal).

Tratamiento de la intoxicación

Si se produjera hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento de apoyo.

Las medidas a tomar dependen de cuándo se ha tomado el medicamento y del tipo y la gravedad de los síntomas. Se debe dar prioridad a la estabilización del sistema circulatorio. Se recomienda la administración de una dosis suficiente de carbón activado después de la ingesta. Posteriormente, debe realizarse una estrecha supervisión de los parámetros vitales. Deben corregirse si es necesario los parámetros vitales.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Losartán es un antagonista oral sintético del receptor de la angiotensina-II (tipo AT₁). La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina/angiotensina y un importante factor determinante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une a los receptores AT₁ que se encuentran en muchos tejidos (por ejemplo, músculo liso vascular, glándula suprarrenal, riñones y en el corazón) y produce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células del músculo liso.

Losartán bloquea selectivamente los receptores AT₁. *In vitro* e *in vivo* losartán y su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicamente 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 (quininasa II), la enzima que degrada la bradiquinina. En consecuencia, no hay potenciación de los efectos adversos mediados por la bradiquinina.

Durante la administración de losartán, la eliminación de la retroalimentación negativa de angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a una mayor actividad de la renina plasmática (ARP). Un aumento de la ARP lleva a un aumento de la angiotensina II en plasma. A pesar de estos aumentos, la actividad antihipertensiva y la supresión de la concentración de aldosterona plasmática se mantienen, lo que indica un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II. Después de la suspensión de Losartán, los valores de ARP y angiotensina II se redujeron en el plazo de tres días a los valores basales.

Ambos Losartán y su principal metabolito activo tienen una mayor afinidad por el receptor AT₁ que para el receptor AT₂. El metabolito activo es de 10 a 40 veces más activo que Losartán en la relación peso/peso.

Ensayos de hipertensión

En los 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 5-6 horas después de la administración demostró un descenso de la presión en 24 horas; el ritmo

diurno natural se mantiene. El efecto antihipertensivo mostró un paralelismo con los ritmos diurnos naturales. 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 los pacientes hipertensos no produjo un brusco aumento de la presión arterial (rebote). A pesar del descenso importante de la presión arterial, la administración de losartán no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la frecuencia cardíaca.

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

Ensayo LIFE

El ensayo “The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)” fue un ensayo aleatorizado, triple ciego y con control activo, en 9.193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda demostrada mediante electrocardiograma. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir losartán 50 mg o atenolol 50 mg una vez al día. Si no se alcanzó la presión arterial deseada (<140/90 mm Hg), se añadió primero hidroclorotiazida (12,5 mg) y, si era necesario, posteriormente se incrementó la dosis de losartán o atenolol hasta 100 mg una vez al día. Si fue necesario, se añadieron otros medicamentos antihipertensivos excepto inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II o betabloqueantes, para alcanzar la presión arterial deseada.

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

La variable principal fue la combinación de morbilidad y mortalidad 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% ($p=0,021$, intervalo de confianza del 95% 0,77-0,98), comparado con atenolol en pacientes que alcanzan la variable principal combinada. Esto se debió principalmente a una reducción de la incidencia de accidente cerebrovascular. El tratamiento con losartán redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25% en relación a atenolol ($p=0,001$, intervalo de confianza 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 ensayo LIFE, los pacientes de raza negra tratados con losartán tuvieron un mayor riesgo de experimentar la variable principal combinada, es decir, un acontecimiento cardiovascular (por ejemplo, infarto cardíaco, muerte por causas cardiovasculares), y en especial, ictus, que los pacientes de raza negra tratados con atenolol. Por lo tanto, basados en el ensayo LIFE, los resultados observados con losartán en comparación con atenolol con respecto a la morbilidad/mortalidad cardiovascular no se aplican a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

Ensayo RENAAL

El ensayo “The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)” fue un ensayo clínico controlado realizado a nivel mundial en 1.513 pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria con o sin hipertensión. Se trató a 751 pacientes con losartán.

El objetivo del ensayo era demostrar el efecto nefroprotector de losartán potásico por encima del beneficio de una reducción de la presión arterial.

Se aleatorizaron pacientes con proteinuria y creatinina plasmática de 1,3 - 3,0 mg/dl para recibir placebo o 50 mg de losartán una vez al día, ajustando la dosis si fue necesario, para lograr la respuesta de la presión arterial, ambos añadidos al tratamiento antihipertensivo convencional excluyendo inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II.

Los investigadores recibieron instrucciones de ajustar la medicación del estudio a 100 mg al día según procediera; el 72% de los pacientes tomaron dosis de 100 mg al día durante la mayor parte del estudio.

Otros agentes antihipertensivos (diuréticos, antagonistas del calcio, alfa y betabloqueantes y antihipertensivos de acción central) fueron autorizados como tratamiento complementario en función de la exigencia en ambos grupos. Los pacientes fueron seguidos durante un máximo de 4,6 años (3,4 años de promedio).

La variable principal del estudio fue una variable combinada que incluía la duplicación de la creatinina sérica en insuficiencia 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) produjeron una reducción del riesgo del 16,1% ($p = 0,022$) en el número de pacientes que alcanzaron la variable principal combinada. Para los siguientes componentes de la variable principal individual y combinada, los resultados mostraron una significativa reducción del riesgo en el grupo tratado con Losartán: reducción del riesgo del 25,3% para la duplicación de la creatinina sérica ($p = 0,006$); reducción del riesgo del 28,6% para insuficiencia renal terminal ($p = 0,002$); reducción del riesgo del 19,9% de insuficiencia renal terminal o muerte ($p = 0,009$); reducción del riesgo del 21,0% en la duplicación de la creatinina plasmática o insuficiencia renal terminal ($p = 0,01$).

La tasa de mortalidad por todas las causas no difirió significativamente en ambos grupos de tratamiento. En este ensayo losartán fue generalmente bien tolerado, como se demuestra mediante la tasa de interrupción del tratamiento debida a acontecimientos adversos, que fue comparable a la del grupo placebo.

Ensayo HEAAL

El ensayo HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) fue un ensayo 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.

Ensayos ELITE I y ELITE II

En el ensayo ELITE realizado durante 48 semanas en 722 pacientes con insuficiencia cardiaca (clases II-IV de la NYHA), no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con losartán y los tratados con captopril con respecto a la variable principal de la evaluación del cambio en la función renal a largo plazo. Los resultados observados en el ensayo ELITE I, en el que, en comparación con captopril, losartán redujo el riesgo de mortalidad, no se confirmó en el ensayo posterior ELITE II, que se describe a continuación.

En el Ensayo ELITE II, Losartán 50 mg administrado una vez al día (dosis inicial de 12,5 mg, aumentada a 25 mg, 50 mg una vez al día) se comparó con captopril 50 mg tres veces al día (dosis inicial de 12,5 mg, aumentada a 25 mg y luego a 50 mg tres veces al día). La variable principal de este estudio prospectivo fue la mortalidad por cualquier causa.

En este ensayo, 3.152 pacientes con insuficiencia cardiaca (clases II-IV de la NYHA), fueron seguidos durante casi dos años (mediana: 1,5 años) a fin de determinar si losartán es superior a captopril en la reducción de mortalidad por cualquier causa. La variable principal no mostró diferencia estadísticamente significativa entre losartán y captopril en la reducción de mortalidad por cualquier causa.

En ambos ensayos clínicos controlados con comparador (no controlados con placebo) en pacientes con insuficiencia cardíaca, la tolerabilidad de losartán fue superior a la de captopril, en base a la medida de una tasa significativamente menor de interrupciones del tratamiento por acontecimientos adversos y una frecuencia significativamente menor de tos.

En el ensayo ELITE II se observó un aumento de la mortalidad en un pequeño subgrupo (22% de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca), que tomaban betabloqueantes al inicio del estudio.

Estudios ONTARGET, VA NEPHRON-D y ALTITUDE

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

Se estableció el efecto antihipertensivo de losartán en un ensayo clínico con 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad con un peso corporal > 20 kg y una tasa de filtración glomerular > 30 ml/min/1,73 m². A los pacientes que pesaban de > 20 kg a < 50 kg se les administraron 2,5, 25 ó 50 mg de losartán y a los pacientes que pesaban > 50 kg se les administraron diariamente 5, 50 ó 100 mg de losartán. Al final de tres semanas, la administración de losartán una vez al día redujo la presión arterial dependiendo de la dosis.

En conjunto, hubo una relación dosis-respuesta. La relación dosis-respuesta se hizo muy evidente en el grupo de menor dosis en comparación con el grupo de la dosis intermedia (período I: -6,2 mmHg vs -11,65 mmHg), pero se atenuó cuando se comparó el grupo de la dosis intermedia con el de la dosis alta (período I: -11,65 mmHg vs -12,21 mmHg). Las dosis menores estudiadas, 2,5 mg y 5 mg, correspondían a una dosis diaria promedio de 0,07 mg/kg, no pareció ofrecer eficacia antihipertensiva consistente.

Estos resultados se confirmaron durante el período II del estudio en el que los pacientes se aleatorizaron para continuar con losartán o placebo, después de tres semanas de tratamiento. La diferencia en el aumento de la presión arterial en comparación con el placebo fue mayor en el grupo de dosis media (dosis media: 6,70 mm Hg vs dosis altas: 5,38 mm Hg). El pico de la presión arterial diastólica fue el mismo en los pacientes tratados con placebo y en los que continuaron tomando losartán a la menor dosis en cada grupo, sugiriendo de nuevo que la menor dosis en cada grupo no tuvo un efecto antihipertensivo significativo.

No se han estudiado los efectos a largo plazo de losartán sobre el crecimiento, la pubertad y el desarrollo general. No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento antihipertensivo con losartán en la infancia para reducir la morbilidad y mortalidad 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 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/1,73m²). 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/1,73m².

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras 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 la dosis de losartán administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral o intravenosa de losartán potásico marcado con ¹⁴C, 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 por la orina sin modificar, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta por la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal con 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. Tras la administración de una dosis oral/intravenosa de losartán marcado con ¹⁴C en el hombre, aproximadamente el 35%/43% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58%/50% en las heces.

Características en los pacientes

En los pacientes de edad avanzada hipertensos las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo no difieren esencialmente de las que se encuentran en los pacientes hipertensos jóvenes.

En las mujeres hipertensas los niveles plasmáticos de losartán fueron hasta dos veces mayor que en los hombres hipertensos, mientras que los niveles plasmáticos del metabolito activo no fueron diferente entre hombres y mujeres.

Tras la administración oral a pacientes con cirrosis hepática alcohólica leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 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 alteran en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 10 ml/minuto. En comparación con pacientes con función renal normal, el AUC de losartán es de aproximadamente 2 veces mayor en pacientes hemodializados.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo no se alteran en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes en hemodiálisis.

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

Farmacocinética en pacientes pediátricos

La farmacocinética de losartán se ha investigado en 50 pacientes pediátricos hipertensos con edades de >1 mes a <16 años tras la administración oral una vez al día, de aproximadamente 0,54 a 0,77 mg/kg de losartán (dosis media).

Los resultados mostraron que el metabolito activo se forma a partir de losartán en todos los grupos de edad. Los resultados mostraron parámetros farmacocinéticos similares tras la administración oral de losartán en lactantes y niños pequeños, niños en edad preescolar, niños en edad escolar y adolescentes. Los parámetros farmacocinéticos para el metabolito difieren en mayor medida entre los grupos de edad. Al comparar niños

en edad preescolar con adolescentes estas diferencias llegaron a ser estadísticamente significativas. La exposición en niños/lactantes fue relativamente alta.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelan un riesgo especial para los seres humanos. En estudios de toxicidad de dosis repetidas, la administración de losartán produjo un descenso en los parámetros de los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en suero de la urea-N y, en ocasiones, aumentos en la creatinina sérica, una disminución en el peso del corazón (sin una correlación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones de las mucosas, úlceras, erosiones, hemorragias). Al igual que otras sustancias que afectan directamente el sistema renina-angiotensina, se ha demostrado que losartán induce efectos adversos en el desarrollo fetal tardío, produciendo muerte fetal y malformaciones.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa de sodio

Povidona

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Comprimidos 50 mg: 3 años

Comprimidos 100 mg: 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (Al/PVC-PVDC)

Losartán Aurovitas Spain 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 7, 10, 14, 15, 21, 50, 56, 98, 100, 210 y 280 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Losartán Aurovitas Spain 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.951
Losartán Aurovitas Spain 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.952

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2015