

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg INICIO contiene 25,25 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de Cozaar 50 mg contiene 25,5 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de Cozaar 100 mg contiene 51,0 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

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

Cozaar 50 mg comprimidos
Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco, ovalados, con “952” grabado en una cara y ranurados por la otra.
El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos y niños y adolescentes de 6 a 16 años.
- 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.
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (en pacientes ≥ 60 años), cuando el tratamiento con inhibidores de la 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).

4.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos de losartán deben tragarse con un vaso de agua. Cozaar 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).

Cozaar puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida).

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 COZAAR la dosis puede aumentarse hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Cozaar puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y fármacos de acción central), 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 Cozaar 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.

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 Cozaar 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 Cozaar 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 pediátricos

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: Propiedades farmacodinámicas). Los datos de farmacocinética disponibles en niños hipertensos mayores de un mes de edad también son limitados (ver sección 5.2: Propiedades farmacocinéticas).

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 m² debido a la ausencia de datos (ver también sección 4.4).

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

Uso en 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 (ver secciones 4.4 y 6.1).

Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6.).

Lactancia (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática grave.

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 Cozaar, o bien se utilizará una dosis inicial más baja (ver sección 4.2). Estas advertencias también son de aplicación a la población pediátrica.

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 Cozaar en comparación con el grupo que recibió placebo (ver sección 4.8, Hipertensión y diabetes tipo II con enfermedad renal - Exploraciones complementarias y Experiencia post-comercialización - Exploraciones complementarias). Por tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca 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. 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 $< 30\text{ml/min/1,73 m}^2$ 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.

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.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, 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 cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas 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.

Intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malaabsorción de glucosa o galactosa

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

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con losartán durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con losartán se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartán debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse 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.

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, tales como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. Durante un ensayo clínico, se observó que fluconazol (inhibidor 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.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Se sabe que la exposición a losartán durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Si la exposición a losartán se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo.

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

Lactancia

Se desconoce si losartán se excreta en la leche humana. Sin embargo, losartán se excreta en la leche de ratas lactantes. Losartán está contraindicado durante la lactancia debido a que existe la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante (ver sección 4.3).

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

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

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca crónica, así como en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

Hipertensión

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial con losartán, se notificaron las siguientes reacciones adversas.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, vértigo

Poco frecuentes: somnolencia, cefalea, trastornos del sueño

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes: palpitaciones, angina de pecho

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipotensión sintomática (especialmente en pacientes con depleción de volumen intravascular, p. ej. pacientes con insuficiencia cardiaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos), efectos ortostáticos relacionados con la dosis, erupción cutánea

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento crónico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: astenia, fatiga, edema

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

En un ensayo clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, se comunicaron los siguientes acontecimientos adversos:

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga

Insuficiencia cardiaca crónica

En un ensayo clínico controlado en pacientes con insuficiencia cardiaca, se comunicaron los siguientes acontecimientos adversos:

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: mareos, cefalea

Raras: parestesia

Trastornos cardiacos:

Raras: síncope, fibrilación atrial, accidente cerebrovascular

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: urticaria, prurito, erupción cutánea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: astenia/fatiga

Hipertensión y diabetes tipo II con enfermedad renal

En un ensayo clínico controlado en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria (estudio RENAAL, ver sección 5.1), las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el fármaco, que fueron notificadas con losartán son las siguientes:

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: hipoglucemia, hiperpotasemia

Las siguientes reacciones adversas se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron losartán que en los que recibieron placebo:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia no conocida: anemia

Trastornos cardiacos:

Frecuencia no conocida: síncope, palpitaciones

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: hipotensión ortostática

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: diarrea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia no conocida: infecciones del tracto urinario

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: síntomas de tipo gripal

Experiencia post-comercialización

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia no conocida: anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo hinchazón de la laringe y glotis que causa obstrucción de la vía aérea y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado cuando se

administraron otros medicamentos incluidos los inhibidores de la ECA; vasculitis, incluyendo púrpura de Schoenlein-Henoch.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuencia no conocida: migraña

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Frecuencia no conocida: tos

Trastornos gastrointestinales:
Frecuencia no conocida: diarrea

Trastornos hepatobiliares:
Raras: hepatitis
Frecuencia no conocida: anomalías de la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuencia no conocida: urticaria, prurito, erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia

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, Equilibrio hidroelectrolítico).

Exploraciones complementarias:
En ensayos clínicos controlados, en raras ocasiones se asociaron alteraciones clínicamente relevantes de los parámetros de laboratorio habituales con la administración de losartán en comprimidos. Las elevaciones de la ALT se produjeron de forma rara, y por lo general se resolvieron al suspender el tratamiento. En los ensayos clínicos en hipertensión, el 1,5% de los pacientes presentaba hiperpotasemia (potasio sérico >5,5 mmol/l). En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con losartán en comprimidos y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mEq/l (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con insuficiencia cardiaca, se han notificado aumentos en los niveles de urea en sangre y en los niveles plasmáticos de creatinina y potasio.

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.

4.9 Sobredosis

Síntomas de intoxicación

Hasta ahora no se dispone de experiencia de sobredosis en humanos. Los síntomas más probables, dependiendo del grado de sobredosis, son hipotensión, taquicardia y posiblemente bradicardia.

Tratamiento de la intoxicación

Las medidas dependen del momento en el que se tomó el medicamento y del tipo y gravedad de los síntomas. Debe darse prioridad a la estabilización del sistema circulatorio. 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 del receptor de la angiotensina II, código ATC: C09CA01

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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 determinante importante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT₁ 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 AT₁. *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 bradisinina. En consecuencia, no se produce potenciación de los efectos no deseados mediados por la bradisinina.

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 AT₁ que por el receptor AT₂. El metabolito activo es 10-40 veces más activo que losartán basándose 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.

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 cardíaca.

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 o 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 insulino dependiente con el estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) fue un estudio controlado, realizado a nivel mundial en el que se incluyeron 1.513 pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, con o sin hipertensión. 751 pacientes fueron tratados con losartán.

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

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

Los investigadores fueron instruidos para aumentar la medicación del estudio hasta 100 mg al día cuando era 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 trasplante) 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 acontecimientos adversos que fue comparable al del grupo placebo.

Estudios ELITE I y ELITE II

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

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

En este estudio, 3.152 pacientes con insuficiencia cardíaca (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 cardíaca, 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 cardíaca) que tomaba betabloqueantes al principio.

Población pediátrica

Hipertensión pediátrica

El efecto antihipertensivo de Cozaar 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 m². 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 $\geq 0,3$. 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 ($p \leq 0,001$). 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. No se han estudiado los efectos a largo plazo de la reducción de la proteinuria en niños.

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.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de 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 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

Cada comprimido contiene los siguientes excipientes:

celulosa microcristalina (E460)
lactosa monohidrato
almidón de maíz pregelatinizado
estearato de magnesio (E572)
hidroxipropil celulosa (E463)
hipromelosa (E464).

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

Los comprimidos de Cozaar 12,5 mg Inicio también contienen cera de carnauba (E903), dióxido de titanio (E171) y laca de aluminio de carmín índigo (E132).

Los comprimidos de Cozaar 50 mg también contienen cera de carnauba (E903) y dióxido de titanio (E171).

Los comprimidos de Cozaar 100 mg también contienen cera de carnauba (E903) y dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blisters: Conservar en el envase original. Frascos de HDPE: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cozaar 12,5 mg Inicio - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ó 500 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Cozaar 50 mg - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ó 500 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 ó 300 comprimidos.

Cozaar 100 mg - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56,84, 90, 98 ó 280 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme de España, S. A.
C/ Josefa Valcárcel, 38. 28027 – MADRID.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cozaar 12,5 mg INICIO: 62.117
Cozaar 50 mg: 60.913
Cozaar 100 mg: 64.971

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

Cozaar 12,5 mg INICIO: 16 de Junio de 1998.
Cozaar 50 mg: 22 de Diciembre de 1995.
Cozaar 100 mg: 12 de Agosto de 2002.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2009.