

LOSARTÁN POTÁSICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**DESCRIPCION**

Losartán es el primer miembro de una nueva familia de antihipertensivos orales denominada antagonistas de los receptores de angiotensina II. Tanto el Losartán como su metabolito activo son antagonistas selectivos del receptor AT1. En comparación con el captopril (fármaco que bloquea la enzima de conversión de la angiotensina) el Losartán produce menos efectos adversos como tos, rash o alteraciones del gusto. Como al iniciarse un tratamiento la mayor parte de los receptores AT1 están saturados, la curva dosis-respuesta del Losartán no es lineal. Los mayores efectos antihipertensivos se consiguen cuando se asocia un diurético. El Losartán tiene, adicionalmente, un modesto efecto uricosúrico.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
SECCIÓN DE REGISTRO	
SUBSECCIÓN REGISTRO	
CONDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
02 DIC 2010	
N° Ref.	RF 211071/10
N° Registro:	F-18.420/10
Firma Profesional:	

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Losartán potásico 50,00 mg

Excipientes c.s.: lactosa, celulosa microcristalina, ~~Sílice~~-dióxido de silicio coloidal anhidra, almidón glicolato de sodio, talco ~~purificado~~, croscarmelosa sódica, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilen glicol, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo, povidona.

MECANISMO DE ACCION

Losartán y su metabolito activo de larga duración E-3174, son antagonistas específicos y selectivos de los receptores de la angiotensina I. Mientras que los inhibidores de la enzima de conversión (ECA) bloquean la síntesis de la angiotensina II a partir de la angiotensina I, el Losartán impide que la angiotensina II formada pueda interaccionar con su receptor endógeno. El metabolito activo del Losartán es 10-40 veces más potente que el mismo Losartán como ligando de los receptores AT1, siendo el principal responsable de los efectos farmacológicos del Losartán. Una vez unidos al receptor, ni el Losartán, ni su metabolito, muestran actividad agonista. Como es sabido, la angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina, jugando un importante papel en la patofisiología del hipertensión. Adicionalmente, la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, por lo cual, al bloquear el receptor AT1, el Losartán reduce las resistencias vasculares sin producir cambios significativos de la frecuencia cardíaca. El Losartán tiene, además, efectos proteinúricos dosis-dependientes y un modesto efecto uricosúrico.

FARMACOCINETICA

Losartán se absorbe muy bien por el tracto digestivo, pero experimenta un importante metabolismo de primer paso. Su biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 35%. Aproximadamente el 14% de una dosis oral es metabolizada en el hígado al E-3174, el metabolito hidroxilado activo. En el rango de dosis de 10 a 200 mg, la farmacocinética del Losartán y de su metabolito es lineal, si

LOSARTÁN POTÁSICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**

bien la curva dosis-respuesta no lo es: a medida que aumentan las dosis, las reducciones de la presión arterial son proporcionalmente más pequeñas. Las concentraciones séricas máximas se obtienen al cabo de una hora para el Losartán y de 3-4 horas para su metabolito activo, si bien la AUC del metabolito es unas 4 veces mayor. Los alimentos reducen las máximas concentraciones plasmáticas y la AUC del Losartán en un 10%. Tanto el Losartán como su metabolito activo se unen extensamente a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina. Este fármaco no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. El Losartán es metabolizado a su metabolito activo y a otros metabolitos inactivos por el citocromo P430 hepático en particular por los sistemas CYP2C9 y CYP3A4. Este metabolismo se encuentra reducido en los pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis, pacientes en los que el clearance del fármaco disminuye considerablemente, siendo necesarios reajustes en las dosis.

Aproximadamente el 35% de una dosis oral se excreta por vía renal: un 4% de la dosis se elimina como Losartán sin alterar y el resto en forma de metabolitos. El 60% de la dosis se excreta en las heces. En los pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 30 ml/min) las AUCs del Losartán y de su metabolito aumentan un 50%, mientras que en los pacientes bajo hemodiálisis aumentan hasta en un 100%. Ni el Losartán, ni su metabolito activo son eliminados por hemodiálisis. Las vidas medias de eliminación del Losartán y de su metabolito activo son de 2 y 6 horas, respectivamente, en los pacientes sin insuficiencia renal. Los efectos máximos del Losartán se observan por lo general en la primera semana de tratamiento, aunque en algunos casos son necesarias entre 3 y 6 semanas

INDICACIONES

~~Losartán Potásico está indicado en el tratamiento de la hipotensión.~~

Tratamiento de la hipertensión, solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, incluyendo diuréticos. Para reducir el riesgo de infarto en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. Tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes con Diabetes tipo II e historia de hipertensión.

ADMINISTRACIÓN

Oral

DOSIS

Adultos: las dosis iniciales deben de ser 50 mg una vez al día a menos que el paciente sufra una depleción de volumen. Las dosis de mantenimiento oscilan entre 25 y 100 mg administrados en 1 a 2 dosis divididas. Los máximos efectos antihipertensivos se observan al cabo de 3 a 6 semanas.

El uso concomitante de un diurético tiene un efecto más importante que el aumentar las dosis de Losartán más allá de los 50 mg/día. Por ejemplo, la adición de 12.5 mg de hidroclorotiazida a 50 mg de Losartán resulta en una reducción adicional del 50%

LOSARTÁN POTÁSICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

de las presiones arteriales sistólica y diastólica, mientras que el pasar de 50 a 100 mg/día de Losartán sólo reduce la presión arterial en 3 mm de Hg.

En los pacientes con depleción de volumen, las dosis iniciales de Losartán deben ser de 25 mg/día.

Ancianos: se utilizan las mismas dosis que en los adultos. **Aunque se debe considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento con 25 mg en pacientes mayores de 75 años de edad, generalmente no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes ancianos.**

Adolescentes y niños: **Existen datos limitados sobre la eficacia y seguridad de losartán en niños y adolescentes con edades comprendidas entre 6 y 16 años de edad para el tratamiento de la hipertensión arterial** no se han evaluado a seguridad y eficacia del Losartán en estas poblaciones

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva:

Adultos: inicialmente, las dosis recomendadas son de 12.5 mg una vez al día, dosis que serán aumentadas progresivamente hasta un total de 50 mg una vez al día. Varios estudios clínicos han mostrado que las dosis de 25 mg y 50 mg de Losartán durante 8 semanas son tan eficaces como el enalapril. En comparación con el captopril (estudio ELITE I) el grupo de pacientes tratados con Losartán mostró una incidencia de mortalidad y una necesidad de hospitalización menor que el grupo tratado con captopril.

Ancianos: no se requieren reajustes en las dosis. En el estudio ELITE II en pacientes con insuficiencia cardíaca de grado NY II-IV de más de 60 años fueron tratados con Losartán o captopril. Los resultados clínicos fueron similares para ambos fármacos, pero el número de pacientes que tuvieron que discontinuar el estudio por reacciones adversas fue menor en los tratados con Losartán

Adolescentes y niños: no se han establecido la seguridad y eficacia del Losartán.

Tratamiento de la microalbuminuria y proteinuria en pacientes con diabetes tipo II

Adultos: El estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in {NIDDM} non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartán) ha puesto de manifiesto que el tratamiento con dosis de 50 a 100 mg/día de Losartán, reduce en un 16% el riesgo de desarrollar una enfermedad renal terminal, frena el aumento de la creatinina plasmática y disminuye el número de muertes en diabéticos tipo II con proteinuria. En los más de 1.500 pacientes de este estudio el Losartán redujo la proteinuria en un 34% y la progresión de la enfermedad renal en un 18%.

Máximas dosis recomendadas

- *Adultos:* 100 mg/día por vía oral.
- *Ancianos:* 100 mg/día por vía oral.
- *Adolescentes:* No se han establecido la seguridad y eficacia
- *Niños:* **No se recomienda el uso de losartán en niños menores de 6 años debido a la escasez de datos en este grupo de pacientes.** No se han establecido la seguridad y eficacia

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

LOSARTÁN POTÁSICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

- *Pacientes con insuficiencia hepática:* comenzar el tratamiento con 25 mg una vez al día **No se aconseja el uso de losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave.**

Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren reajustes a las dosis a menos que los pacientes experimenten depleción de volumen. **(por ejemplo, los tratados con altas dosis de diuréticos), se recomienda una dosis inicial de 25 mg una vez al día.**

- *Hemodiálisis intermitente:* ni el Losartán ni su metabolito activo son eliminados. No se requieren reajustes en las dosis a menos que los pacientes experimenten depleción de volumen

En general Los comprimidos de losartán potásico pueden tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El Losartán debe utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedades hepáticas. Se requieren reajustes en la dosis en los pacientes con cirrosis alcohólica ligera a moderada ya que la biodisponibilidad del fármaco puede aumentar hasta 5 veces.

Igualmente, el Losartán debe ser administrado con precaución en pacientes cuya función renal sea dependiente del sistema renina-angiotensina (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca). Se han reportado cambios en la función renal en sujetos susceptibles tratados con Losartán, cambios que fueron reversibles al discontinuar el tratamiento. Igualmente, en pacientes susceptibles, los antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluidos el Losartán pueden aumentar los niveles séricos de creatinina. Generalmente, estos niveles vuelven a la normalidad con el uso continuo del Losartán, pero ocasionalmente puede darse oliguria, azoemia y más raramente, insuficiencia renal aguda.

El Losartán no ha sido estudiado en pacientes con estenosis renal, aunque se puede anticipar que mostrará unos efectos similares a los inhibidores de la enzima de conversión. Estos fármacos pueden ocasionar azoemia en los pacientes con estenosis renal uni- o bilateral. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal durante el tratamiento con Losartán.

De la misma manera, el Losartán se debe administrar con precaución en los pacientes con hipovolemia debido a que la depleción del volumen intravascular aumenta el riesgo de hipotensión durante el tratamiento. En estos pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis más bajas.

El bloqueo de la angiotensina II puede elevar las concentraciones de potasio al bloquear la secreción de aldosterona, pudiendo empeorar una hiperkaliemia existente. Se debe instruir a los pacientes para que no utilicen suplementos de potasio o sales de régimen a base de potasio sin consultar previamente al médico.

El Losartán puede aumentar los efectos hipotensores de los anestésicos generales utilizados en cirugía. Por lo tanto, debe ser administrado con precaución previamente a una intervención quirúrgica. Si durante la anestesia o el procedimiento se

LOSARTÁN POTÁSICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

desarrollase una hipotensión debida al bloqueo de la angiotensina II, puede ser corregida mediante la expansión de volumen.

El Losartán se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo y no se debe utilizar durante el segundo o tercer trimestre, a menos que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto. Los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina están asociados a varios efectos fetales y neonatales. Entre estos, se incluyen hipertensión, hipoplasia neonatal del cráneo, anuria, fallo renal reversible o irreversible y muerte fetal. También se ha descrito oligohidramnios, que se atribuye a una disminución de la función renal fetal. Estos efectos adversos no se producen durante el primer trimestre, por lo que durante este período el Losartán entra dentro de la categoría C de riesgo. Una vez confirmado el embarazo, se procurará evitar este fármaco. **NO ADMINISTRAR DURANTE EL EMBARAZO.**

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Losartán por los posibles efectos secundarios en el lactante. Se desconoce si el Losartán o sus metabolitos se excretan en la leche materna, aunque si se detecta el fármaco en la leche de las ratas

No se han establecido la seguridad y eficacia del Losartán en niños y adolescentes de menos de 18 años

INTERACCIONES

No se han comunicado interacciones significativas del Losartán con otros fármacos. El Losartán no afecta la farmacocinética de la digoxina, ni de la hidroclorotiazida, ni de la warfarina.

La administración concomitante de Losartán y cimetidina incrementa la AUC del Losartán en un 15%, pero no afecta la biodisponibilidad de su metabolito. Esta interacción no tiene ninguna relevancia clínica

Por el contrario, el fenobarbital y el ritonavir reducen la AUC del Losartán y de su metabolito en un 20%, si bien se desconoce la significancia clínica de esta interacción

El uso concomitante del Losartán con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio pueden ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos de potasio.

El Losartán puede incrementar los efectos antihipertensivos de otros fármacos o diuréticos administrados simultáneamente. Este efecto puede ser aprovechado clínicamente, siendo necesario el reajuste de la dosis. Cuando se asocia a diuréticos tiazídicos el Losartán revierte la pérdida de potasio y el aumento de ácido úrico que suelen ocasionar dichos diuréticos.

El fluconazol es un potente inhibidor del sistema enzimático hepático CYP2C9 y puede inhibir la conversión del Losartán a su metabolito activo, aunque no hay datos clínicos acerca de esta interacción. Un informe sugiere que el Losartán puede aumentar los niveles plasmáticos de litio, por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de este elemento en los pacientes que sean tratados con Losartán.

LOSARTÁN POTÁSICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

La rifampina es un potente inductor enzimático y puede aumentar el metabolismo del Losartán y de su metabolito activo, reduciendo la biodisponibilidad y vida media de ambos compuestos. Se recomienda que los pacientes bajo tratamiento con Losartán y rifampina sean monitorizados frecuentemente por si ocurriera una pérdida de la eficacia antihipertensiva.

El majuelo, Crataegus laevigata, puede reducir las resistencias vasculares periféricas y, si se combina con otros fármacos antihipertensivos, puede ocasionar reducciones adicionales en la presión arterial. Los pacientes tratados con Losartán que consuman esta planta medicinal deberán monitorizar con frecuencia su presión arterial.

REACCIONES ADVERSAS

En general el Losartán es bien tolerado. La incidencia de reacciones adversas observada en los estudios clínicos realizados sobre más de 4000 pacientes, muchos de ellos tratados durante 6 a 12 meses, fue similar a la del placebo.

Los efectos adversos digestivos (diarrea, 2.4% y dispepsia, 1.3%) fueron ligeramente superiores a los del placebo. En menos del 1% de los pacientes se observó hipotensión ortostática y síncope y algunos efectos musculoesqueléticos detectados con una frecuencia algo mayor que el placebo fueron mialgia (1.1% vs 0.38% para el Losartán y el placebo, respectivamente), calambres musculares (1% vs. 0.9%) dolor de espalda (1.8% vs. 1.2%) y dolor de piernas (1% frente al 0%).

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central son mareos (3.5%) e insomnio (1.4%) También se han comunicado cefaleas, astenia y fatiga pero estos también fueron observados y con mayor frecuencia en los pacientes tratados con placebo

Los efectos sobre el sistema respiratorio que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Losartán fueron congestión nasal (3.4% vs 3.3%), tos (3.4% vs 3.3%) e infecciones del tracto respiratorio superior (7.9% vs 6.9%). El Losartán produce menos tos que los inhibidores de la enzima de conversión al no inhibir la kinasa II de la enzima convertidora que se cree es la responsable de la tos que estos fármacos producen en muchos pacientes. Otros efectos adversos que aparecieron con una frecuencia menor o igual que el placebo fueron las faringitis.

Se han comunicado varios casos de reacciones anafilácticas y de angioedema en pacientes tratados con Losartán, aunque desde el punto de vista teórico, los antagonistas del receptor AT1 no causan la acumulación de kininas. Los pocos pacientes que experimentaron angioedema con el Losartán habían experimentado previamente esta reacción adversa con inhibidores de la ECA o con otros fármacos (incluyendo alergias a la penicilina y aspirina)

En los estudios clínicos preliminares se observó azoemia en < 0.1% de los pacientes hipertensos tratados con el Losartán. Sin embargo, en el estudio ELITE se produjo una disfunción renal en el 10.5% de los pacientes con insuficiencia cardíaca que fueron tratados con Losartán, igual que el captopril que también ocasionó disfunción renal en el 10.5% de los casos. Estos resultados sugieren que en los pacientes cuya función renal es dependiente en alto grado del sistema renina-angiotensina, la supresión de la angiotensina II puede ocasionar una disfunción renal.

LOSARTÁN POTÁSICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**

Raras veces se han comunicado alteraciones en los parámetros analíticos. Se han observado ligeros descensos de la hemoglobina (0.11%) y del hematocrito (0.09%) en algunos pacientes tratados con Losartán, pero en ningún caso hubo que discontinuar el fármaco por anemia. En un caso, el Losartán fue retirado por una elevación de las enzimas hepáticas con hiperbilirrubinemia, y se han comunicado hepatitis en muy contadas ocasiones. El Losartán tiene un cierto efecto uricosúrico, reduciendo los niveles plasmáticos de ácido úrico a menos de 0.4 mg/dL.

Se ha comunicado un caso de un paciente bajo hemodiálisis que desarrolló una dermatitis exfoliativa subsiguiente a un tratamiento con Losartán.

Bibliografía:

AHFS Drug Information® 2009, páginas 2028 -2029

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**