



PROSPECTO

Losartán 50 mg

Losartán 100 mg

TABLETAS / COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos (tabletas) recubiertos

VÍA ORAL

FÓRMULA

Losartán 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Losartán Potásico 50 mg. Excipientes c.s.

Losartán 100 mg

Cada comprimido contiene: Losartán Potásico 100 mg. Excipientes c.s.

DESCRIPCIÓN

El losartán potásico es un antagonista del receptor de angiotensina II (tipo AT1). El losartán potásico, una molécula no peptídica, se describe químicamente como una sal monopotásica 2-butil-4-cloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil) benzil]imidazol-5-metanol. El losartán potásico es un polvo cristalino blanco a casi blanco que fluye libremente, con un peso molecular de 461.01. Es libremente soluble en el agua, soluble en alcoholes y ligeramente soluble en solventes orgánicos comunes, como el acetonitrilo y la metil etil cetona. La oxidación del grupo 5-hidroximetil del anillo imidazol resulta en el metabolito activo del losartán.

El losartán potásico está disponible en comprimidos recubiertos para la administración oral con 50 mg y 100 mg de losartán potásico y los siguientes ingredientes inactivos: Dióxido de silicio, celulosa microcristalina tipo 102, lactosa spray dried, croscarmelosa sódica, almidón parcial pregelatinizado, estearato de magnesio, excipientes de cubierta: Hidroxipropilmetilcelulosa E5, talco, dióxido de titanio CI No 77891, polietilenglicol 6000, agua purificada

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La angiotensina II (formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina [ECA, cinasa II]) es un vasoconstrictor potente, la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina y un componente importante de la fisiopatología de la hipertensión. También estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. El losartán y su metabolito activo principal bloquean los efectos vasoconstrictores y de secreción de aldosterona de la angiotensina II al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II al receptor AT1 hallado en muchos tejidos, (por ejemplo, el músculo liso vascular, la glándula adrenal). También hay un receptor AT2 hallado en muchos tejidos, pero no se sabe que esté asociado a la homeostasis cardiovascular. El losartán y su metabolito activo principal no muestran ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1 y tienen mucha mayor afinidad por el receptor AT1 (aproximadamente 1000 veces) que por el receptor AT2. Los estudios de unión *in vitro* indican que el losartán es un



PROSPECTO

inhibidor competitivo reversible del receptor AT1. El metabolito activo es aproximadamente 10 a 40 veces más potente por eso que el losartán y parece ser un inhibidor reversible no competitivo del receptor AT1.

Ni el losartán ni su metabolito activo inhiben a la ECA (cinasa II, la enzima que convierte la angiotensina I en la angiotensina II y degrada la bradiginina), ni se unen ni bloquean otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos importantes para la regulación cardiovascular.

Farmacocinética

General

El losartán es un agente oral activo que sufre un metabolismo de primer paso substancial por las enzimas del citocromo P450. Se convierte, en parte, a su metabolito ácido carboxílico activo que es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de la angiotensina II que sigue al tratamiento con el losartán. Se han identificado metabolitos del losartán en el plasma y en la orina humanas. Además del metabolito activo ácido carboxílico, se forman varios metabolitos inactivos. Después de la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con ¹⁴C, la radioactividad plasmática circulante se atribuye principalmente al losartán y a su metabolito activo. Los estudios *in vitro* indican que el citocromo P450 2C9 y 3A4 están involucrados en la biotransformación del losartán y sus metabolitos. Se observó una mínima conversión del losartán a su metabolito activo (menos del 1% de la dosis en comparación con el 14% de la dosis en sujetos normales) en aproximadamente 1% de los individuos estudiados. La vida media terminal del losartán es de aproximadamente 2 horas y la de su metabolito es de aproximadamente 6-9 horas.

La farmacocinética del losartán y de su metabolito activo son lineales con dosis de losartán de hasta 200 mg y no cambia con el tiempo. Ni el losartán ni su metabolito se acumulan en el plasma con la dosificación una vez al día repetida.

Después de la administración oral, el losartán se absorbe bien (con base en la absorción del losartán radiomarcado) y sufre un metabolismo de primer paso substancial. La biodisponibilidad sistémica del losartán es de aproximadamente 33%. Aproximadamente, el 14% de la dosis administrada oralmente de losartán se convierte a su metabolito activo. Las concentraciones máximas medias del losartán y de su metabolito activo se alcanzan en 1 hora y en 3-4 horas, respectivamente.

Aunque las concentraciones plasmáticas máximas del losartán y de su metabolito activo son aproximadamente iguales, el ABC del metabolito es aproximadamente 4 veces mayor que el del losartán. El alimento enlentece la absorción del losartán y disminuye su C_{máx}, pero tiene efectos mínimos sobre el ABC del losartán o sobre el ABC del metabolito (disminución aproximada de 10%).

La farmacocinética del losartán y de su metabolito activo también se determinaron después de dosis IV de cada componente en forma separada en voluntarios sanos. El volumen de distribución del losartán y de su metabolito activo es de aproximadamente 34 litros y 12 litros, respectivamente. La depuración plasmática total de losartán y de su metabolito activo es de aproximadamente 600 mL/min y 50 mL/min, administrada oralmente, aproximadamente el 4% de la dosis se excreta sin cambios en la orina y aproximadamente el 6% se excreta en la orina como metabolito activo. La

excreción biliar contribuye a la eliminación del losartán y de sus metabolitos. Después de la administración oral de losartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 35% de la radioactividad se recupera en la orina y aproximadamente el 60% en las heces. Después de una dosis intravenosa de losartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 45% de la radioactividad se recupera en la orina y un 50% en las heces.

Tanto el losartán como su metabolito activo se unen altamente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, con fracciones libres plasmáticas de 1.3% y 0.2%, respectivamente. La unión a las proteínas plasmáticas es constante en el intervalo de la concentración lograda con las dosis recomendadas. Los estudios en las ratas indican que el losartán cruza, si acaso, muy poco la barrera hematoencefálica.

Poblaciones especiales

- **Pediatría.** Los parámetros farmacocinéticos de las dosis múltiples del losartán (dosis promedio de 0.7 mg/Kg, intervalo 0.36 a 0.97 mg/Kg) como comprimido en 25 pacientes hipertensos de 6 a 16 años de edad se muestran en la tabla 1 de abajo. La farmacocinética del losartán y de su metabolito activo fue generalmente similar en todos los grupos de edades y similar a los datos farmacocinéticos históricos en los adultos. Los parámetros farmacocinéticos principales en los adultos y en los niños se muestran en la tabla de abajo.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos en los pacientes adultos y en los niños de 6 a 16 años de edad después de la dosificación múltiple

	Adultos a quienes se les administró 50 mg/día por 7 días n=12		Niños de 6 a 16 años a los que se les administró 0.7 mg/Kg/día por 7 días n=25	
	Original	Metabolito activo	Original	Metabolito activo
ABC_{0-24}^* (ng•h/mL)	442±173	1685±452	368±169	1866±1076
$\text{C}_{\text{máx}}$ (ng/mL)*	224±82	212±73	141±88	222±127
$\text{T}_{1/2}$ (h)†	2.1±0.70	7.4±2.4	2.3±0.8	5.6±1.2
$\text{T}_{\text{máx}}$ (h)‡	0.9	3.5	2.0	4.1
Cl_{ren} (mL/min)*	56±23	20±3	53±33	17±8

* Media ± desviación estándar † Media y desviación estándar armónicas ‡ Mediana

La biodisponibilidad de una formulación en suspensión se comparó con los comprimidos de losartán en adultos sanos. La biodisponibilidad de la suspensión y del comprimido fue similar con respecto al losartán y a su metabolito activo.

- **Geriatria y género.** La farmacocinética del losartán se investigó en los ancianos (65-75 años) y en ambos géneros. Las concentraciones plasmáticas del losartán y de su metabolito activo fueron similares en los ancianos y en los hipertensos jóvenes. Las concentraciones plasmáticas del losartán fueron el doble de altas en las mujeres hipertensas que en los hombres hipertensos, pero las concentraciones del metabolito activo fueron similares en los hombres y en las mujeres. No se requiere ningún ajuste de la dosis (ver Dosis y administración).



PROSPECTO

- Raza. No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza (ver también Precauciones, Raza y Farmacología clínica, Farmacodinamia y efectos clínicos, Reducción del riesgo de apoplejía, Raza).
- Insuficiencia renal. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas y las ABC del losartán y de su metabolito activo se incrementaron en un 50-90% en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 74 mL/min) o moderada (depuración de creatinina de 30 a 49 mL/min). En este estudio, la depuración renal del losartán y de su metabolito activo se redujo en un 55-85% en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Ni el losartán ni su metabolito activo se pueden eliminar por hemodiálisis. No se requiere ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro renal a menos de que tengan una disminución del volumen.
- Insuficiencia hepática. Después de la administración oral en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica leve a moderada, las concentraciones plasmáticas del losartán y de su metabolito activo fueron 5 veces y aproximadamente 1.7 veces, respectivamente, la de los voluntarios hombres jóvenes. En comparación con los sujetos normales, la depuración plasmática total del losartán en los pacientes con insuficiencia hepática fue aproximadamente 50% menor y la biodisponibilidad oral fue aproximadamente 2 veces mayor. Se recomienda una dosis de inicio menor en los pacientes con historia de deterioro hepático.

Interacciones medicamentosas

El losartán, administrado por 12 días, no afectó la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de warfarina. El losartán no afectó la farmacocinética de la digoxina oral o intravenosa. No hay interacción farmacocinética entre el losartán y la hidroclorotiazida. La coadministración del losartán y de la cimetidina causó un incremento de cerca de 18% del ABC del losartán, pero no afectó la farmacocinética de su metabolito activo. La coadministración del losartán y del fenobarbital provocó una reducción de aproximadamente el 20% del ABC del losartán y de su metabolito activo. Se ha reportado una mayor interacción (aproximadamente 40% de reducción del ABC del metabolito activo y aproximadamente un 30% de reducción del ABC del losartán) con la rifampina. El fluconazol, un inhibidor del citocromo P450 2C9, disminuyó el ABC del metabolito activo en aproximadamente un 40%, pero aumentó el ABC del losartán en aproximadamente un 70% después de la dosis múltiples. La conversión del losartán a su metabolito activo después de la administración intravenosa no se afectó con el ketoconazol, un inhibidor de P450 3A4. La eritromicina, otro inhibidor de P450 3A4, no afectó el ABC del metabolito activo después de la administración oral del losartán, pero el ABC del losartán aumentó en un 30%.

Farmacodinamia y efectos clínicos

Hipertensión en adultos

El losartán inhibe los efectos vasopresores de las infusiones de angiotensina II (así como de la angiotensina I). A dosis de 100 mg inhibe el efecto vasopresor en aproximadamente un 85% al máximo con una inhibición del 25-40% que persiste durante 24 horas. La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II causa una elevación de la actividad de la renina



PROSPECTO

plasmática de 2 a 3 veces y un aumento consecuente de la concentración plasmática de la angiotensina II en los pacientes hipertensos. El losartán no afecta la respuesta a la bradicinina, mientras que los inhibidores de la ECA aumentan la respuesta a la bradicinina. Las concentraciones plasmáticas de la aldosterona caen después de la administración del losartán. A pesar del efecto del losartán sobre la secreción de la aldosterona, se observa muy poco efecto sobre el potasio sérico.

En un estudio de dosis única en voluntarios normales, el losartán no tuvo efectos sobre la velocidad de filtración glomerular, el flujo plasmático renal ni fracción de filtración. En los estudios de dosis múltiples en pacientes hipertensos, no hubo ningún efecto notable sobre las concentraciones sistémicas o renales de prostaglandina, triglicéridos en ayuno, colesterol total, colesterol HDL o concentraciones de glucosa en ayuno. Hubo un efecto uricosúrico pequeño que causó una disminución mínima del ácido úrico sérico (disminución media <0.4 mg/dL) durante la administración oral crónica.

Los efectos antihipertensivos del losartán se demostraron principalmente en 4 estudios controlados con placebo, de 6 a 12 semanas de dosis de 10 a 150 mg por día en los pacientes con presiones arteriales diastólicas iniciales de 95 a 115. Los estudios permitieron las comparaciones de dos dosis (50-100 mg/día) en regímenes de una vez al día o dos veces al día, comparaciones de efectos máximos y mínimos y comparaciones de respuesta por género, edad y raza. Tres estudios adicionales examinaron los efectos antihipertensivos del losartán y de la hidroclorotiazida en combinación.

Los 4 estudios de monoterapia con losartán incluyeron un total de 1075 pacientes aleatorizados a varias dosis de losartán y 334 al placebo. Las dosis de 10 y 25 mg produjeron algún efecto en su máximo (6 horas después de la dosis), pero respuestas pequeñas e inconsistentes en su mínimo (24 horas). Las dosis de 50, 100 y 150 mg una vez al día dieron disminuciones medias sistólicas/diastólicas estadísticamente significativas de la presión arterial en comparación con el placebo en el intervalo de 5.5-10.5/3.5-7.5 mmHg y de estas, la dosis de 150 mg no dio un mayor efecto que 50-100 mg. La dosificación dos veces al día de 50-100 mg/día dieron respuestas consistentemente mayores al mínimo que la dosificación una vez al día con la misma dosis total. Los efectos máximos (6 horas) fueron uniformemente, pero moderadamente, mayores que los efectos mínimos, con la relación mínimo-máximo de las respuestas sistólicas y diastólicas de 50-95% y 60-90%, respectivamente.

La adición de una dosis baja de hidroclorotiazida (12.5 mg) al losartán 50 mg al día resultó en una reducción de la presión arterial ajustada con el placebo de 15.5/9.2 mmHg.

El análisis de los grupos de edad, género y raza de los pacientes mostró que los hombres y las mujeres y los pacientes mayores y menores de 65 años generalmente tuvieron respuestas similares. El losartán fue efectivo en reducir la presión arterial sin importar la raza, aunque el efecto fue algo menor en los pacientes negros (usualmente una población de renina baja).

El efecto del losartán está presente substancialmente dentro de un periodo de 1 semana, pero en algunos estudios el efecto máximo ocurrió de 3 a 6 semanas. En los estudios de seguimiento



PROSPECTO

prolongado (sin control con placebo), los efectos del losartán parecieron mantenerse hasta por un año. No hubo ningún efecto de rebote después del retiro abrupto del losartán. Esencialmente, no hubo ningún cambio del promedio de la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados con losartán en los estudios controlados.

Hipertensión pediátrica

El efecto antihipertensivo del losartán se examinó en un estudio que incluyó a 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad. Los niños que pesaban <50 Kg recibieron 2.5, 25 o 50 mg de losartán diariamente y los pacientes que pesaban \geq 50 Kg recibieron 5, 50 o 10 mg de losartán diariamente. A los niños en el grupo de dosis menor se les administró losartán en una formulación de suspensión. La mayoría de los niños tenían hipertensión asociada con enfermedad renal y urogenital. La presión arterial diastólica en sedestación al inicio del estudio fue mayor que la percentil 95 para la edad, género y estatura del paciente. Al final de un periodo de 3 semanas, el losartán redujo la presión arterial sistólica y diastólica, medida al mínimo, de forma dependiente de la dosis. En general, las dos dosis mayores (25 a 50 mg en los pacientes <50 Kg y 50 a 100 mg en los pacientes \geq 50 Kg) redujeron la presión arterial diastólica en 5 a 6 mmHg más que la menor dosis utilizada (2.5 mg en los pacientes <50 Kg y 5 mg en los pacientes \geq 50 Kg). La menor dosis, que correspondió a una dosis diaria promedio de 0.07 mg/Kg, no pareció ofrecer una eficacia antihipertensiva consistente. Cuando se aleatorizaron a los pacientes para continuar con el losartán con las dos dosis mayores o al placebo después de 3 semanas de tratamiento, la presión arterial diastólica mínima se elevó entre 5 y 7 mmHg más en los pacientes que recibieron el placebo que en los pacientes que se aleatorizaron a continuar con el losartán. Cuando la dosis baja de losartán se retiró al azar, el incremento de la presión arterial diastólica fue el mismo en los pacientes que recibían el placebo y en los que continuaron con el losartán, lo que sugiere, de nuevo, que la dosis menor no tuvo eficacia antihipertensiva significativa. En general, no se detectaron diferencias significativas en los efectos antihipertensivos generales del losartán cuando se analizaron a los pacientes de acuerdo a la edad (<12 años de edad) y al género. Aunque la presión arterial se redujo en todos los grupos raciales examinados, se incluyeron muy pocos pacientes no blancos para comparar la relación dosis-respuesta del losartán en el subgrupo de no blancos.

Reducción del riesgo de apoplejía

Se realizó un estudio multinacional, doble ciego que comparó al losartán con el atenolol en 9193 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda documentada con ECG. Se excluyeron a los pacientes con infarto del miocardio o apoplejía en los 6 meses previos a la aleatorización. Se aleatorizaron a los pacientes a recibir losartán 50 mg o atenolol 50 mg una vez al día. Si el objetivo de la presión arterial (<140/90) no se lograba, se añadía hidroclorotiazida (12.5 mg) primero y, de ser necesario, se incrementaba la dosis de losartán o atenolol a 100 mg una vez al día. De ser necesario, se añadían otros tratamientos antihipertensivos (por ejemplo, aumentar la dosis del tratamiento con la hidroclorotiazida a 25 mg o la adición de otro diurético, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa o agentes de acción central, pero no inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II ni bloqueadores beta) al régimen de tratamiento para alcanzar la presión arterial objetivo.



PROSPECTO

De los pacientes aleatorizados, 4963 (54%) eran mujeres y 533 (6%) eran negros. La edad media fue de 67 con 5704 (62%) de \geq 65 años de edad. En la evaluación inicial, 1195 (13%) tenían diabetes, 1326 (14%) tenían hipertensión sistólica aislada, 1469 (16%) tenían cardiopatía coronaria y 728 (8%) tenían enfermedad cerebrovascular. La presión arterial media inicial fue de 174/98 mmHg en ambos grupos de tratamiento. El seguimiento medio fue de 4.8 años. Al final del estudio o en la última visita antes de cumplirse el criterio de valoración principal, el 77% de los pacientes tratados con el losartán y el 73% de los pacientes tratados con el atenolol todavía tomaban su medicamento de estudio. De los pacientes que todavía tomaban el medicamento del estudio, las dosis medias del losartán y del atenolol fueron de aproximadamente 80 mg/día; el 15% estaban tomando atenolol o losartán como monoterapia, mientras que el 77% también estaba recibiendo hidroclorotiazida (con una dosis media de 20 mg/día en cada grupo). La reducción de la presión arterial medida al mínimo fue similar en ambos grupos de tratamiento, pero la presión arterial no se midió en ningún otro momento del día. Al final del estudio o en la última visita antes de cumplir el criterio de valoración, las presiones arteriales medias fueron de 144.1/81.3 mmHg en el grupo tratado con el losartán y de 145.5/80.9 mmHg en los grupos tratados con el atenolol (la diferencia de la presión arterial sistólica de 1.3 mmHg fue significativa [$p < 0.001$], mientras que la diferencia de 0.4 mmHg de la presión arterial diastólica no fueron significativas [$p = 0.098$]).

El criterio principal de valoración fue la ocurrencia de muerte cardiovascular, la primera ocurrencia de apoplejía no fatal o de infarto del miocardio no fatal. Los pacientes con eventos no fatales permanecieron en el estudio, de manera que también se examinaron los primeros eventos de cada tipo incluso si fueron los primeros eventos (por ejemplo, una apoplejía después de un infarto del miocardio inicial se contaría en el análisis de apoplejía). El tratamiento con el losartán resultó en una reducción del 13% ($p = 0.021$) del riesgo para el criterio principal de valoración en comparación con el grupo del atenolol. Esta diferencia fue el resultado principalmente del un efecto sobre la apoplejía fatal y no fatal. El tratamiento con el losartán redujo el riesgo de apoplejía en un 25% relativo al atenolol ($p = 0.001$). Otros criterios de valoración del estudio fueron: la mortalidad total, la hospitalización por insuficiencia cardíaca o angina pectoris, procedimientos de revascularización coronaria o periférica y paro cardiopulmonar resucitado. No hubo ninguna diferencia significativa en las frecuencias de estos criterios de valoración entre el grupo de losartán y el del atenolol.

Raza

En el estudio anterior, los pacientes negros tratados con el atenolol tuvieron un menor riesgo de presentar alguno de los criterios de valoración compuestos en comparación con los pacientes negros tratados con el losartán. En el subgrupo de pacientes negros ($n = 533$; 6% de los pacientes en el estudio), hubo 29 criterios principales de valoración entre los 263 pacientes en el grupo del atenolol (11%, 26 por 1000 pacientes-año) y 56 criterios principales de valoración entre los 270 pacientes (17%, 42 por 1000 pacientes-años) en el grupo del losartán. Este hallazgo no se puede explicar con base en las diferencias en las poblaciones que no sea la raza o cualquier desequilibrio entre los grupos de tratamiento. Además, las reducciones de la presión arterial en ambos grupos de tratamiento fueron consistentes entre los pacientes negros y los no negros. Debido a la dificultad de interpretar estas diferencias de los subgrupos en los estudios grandes, no se puede saber si la



PROSPECTO

diferencia observada es el resultado de la casualidad. Sin embargo, el estudio no proporciona evidencia de que los beneficios del losartán para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda apliquen a los pacientes negros.

Nefropatía en los pacientes diabéticos tipo 2

Se realizó otro estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico en 1513 pacientes en todo el mundo con diabetes tipo 2 y con nefropatía (definida como creatinina sérica de 1.3 a 3.0 mg/dL en mujeres u hombres \leq 60 Kg y 1.5 a 3.0 mg/dL en hombres $>$ 60 Kg y con proteinuria [relación albúmina/creatinina urinaria \geq 300 mg/g]). Los pacientes se aleatorizaron para recibir losartán 50 mg una vez al día o placebo con un tratamiento antihipertensivo convencional de base que excluía a los inhibidores de la ECA y a los antagonistas de la angiotensina II. Después de un mes, se instruyó a los investigadores a titular el fármaco del estudio a 100 mg una vez al día, si el objetivo de la presión arterial mínima (140/90 mmHg) no se alcanzaba. En general, el 72% de los pacientes recibieron la dosis de 100 mg al día más del 50% del tiempo que estuvieron con el medicamento del estudio. Debido a que el estudio se diseñó para alcanzar un control igual de la presión arterial en ambos grupos, otros agentes antihipertensivos (diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa o beta y agentes de acción central) podían añadirse como fuera necesario en ambos grupos. Los pacientes se siguieron durante un promedio de 3.4 años.

La población de estudio fue diversa con respecto a la raza (asiáticos 16.7%, negros 15.2%, hispanos 18.3% y blancos 48.6%). En general, el 63.2% de los pacientes fueron hombres y el 66.4% tenían menos de 65 años de edad. Casi todos los pacientes (96.6%) tenían historia de hipertensión, y los pacientes entraron al estudio con una creatinina sérica media de 1.9 mg/dL y una proteinuria media (albúmina/creatinina urinaria) de 1808 mg/g en la evaluación inicial. El criterio principal de valoración del estudio fue el tiempo para la primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos: duplicación de la creatinina sérica, nefropatía crónica terminal (NCT) (necesidad de diálisis o trasplante) o muerte. El tratamiento con el losartán resultó en una reducción del 16% de este criterio de valoración. El tratamiento con el losartán también redujo la ocurrencia de la duplicación de la creatinina sérica en un 25% y de NCT en un 29% como criterios de valoración separados, pero no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad. Las presiones arteriales medias iniciales fueron 152/82 mmHg con el losartán más el tratamiento antihipertensivo convencional y 153/82 mmHg con el placebo más el tratamiento antihipertensivo convencional. Al final del estudio, las presiones arteriales medias fueron de 143/76 mmHg en el grupo tratado con el losartán y de 146/77 mmHg con el grupo tratado con el placebo.

Los criterios secundarios de valoración del estudio fueron el cambio de la proteinuria, el cambio de la velocidad de progresión de la enfermedad renal y la morbilidad y mortalidad compuesta de causas cardiovasculares (hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, revascularización, apoplejía, hospitalización por angina inestable o muerte cardiovascular). En comparación con el placebo, el losartán redujo significativamente la proteinuria en promedio de 34%, efecto que fue evidente dentro de un periodo de 3 meses de iniciado el tratamiento, y redujo significativamente la velocidad de la declinación de la velocidad de filtración glomerular durante el estudio en un 13%, medido mediante la concentración sérica de creatinina recíproca. No hubo ninguna diferencia



PROSPECTO

significativa en la incidencia del criterio de valoración compuesto de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

INDICACIONES Y USO

Hipertensión

El losartán está indicado en el tratamiento de la hipertensión. Puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, incluyendo los diuréticos.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

El losartán está indicado para reducir el riesgo de apoplejía en los pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, pero hay evidencia de que este beneficio no se presenta en los pacientes negros.

Nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2

El losartán está indicado para el tratamiento de la nefropatía diabética con creatinina sérica elevada y proteinuria (relación albúmina/creatinina urinaria ≥ 300 mg/g) en pacientes con diabetes tipo 2 e historia de hipertensión. En esta población, el losartán reduce la velocidad de progresión de la nefropatía medida por la ocurrencia de la duplicación de la creatinina sérica o de nefropatía crónica terminal (necesidad de diálisis o de trasplante renal).

CONTRAINDICACIONES

El losartán está contraindicado en los pacientes que son hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto. No coadministre aliskiren con losartán en los pacientes diabéticos.

ADVERTENCIAS

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal y muerte cuando se administran a las mujeres embarazadas. Cuando se detecte algún embarazo, se debe discontinuar el losartán lo antes posible.

El uso de fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se ha asociado con lesión fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia neonatal del cráneo, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. También se ha reportado oligohidramnios, que resulta presumiblemente de la función renal fetal disminuida. El oligohidramnios se ha asociado con contracturas de los miembros fetales, deformaciones cráneo faciales y desarrollo hipoplásico de los pulmones. También se han reportado premadurez, retraso del crecimiento intrauterino y persistencia del conducto arterioso, aunque no está claro si estas ocurrencias se debieron a la exposición al fármaco. Estos efectos adversos no parecen haber resultado de la exposición intrauterina al fármaco limitado al primer trimestre.



PROSPECTO

Las madres cuyos embriones y fetos se expusieron a los antagonistas del receptor de angiotensina II solamente durante el primer trimestre deben ser informadas de esto. No obstante, cuando las pacientes se embaracen, los médicos deben discontinuar el uso del losartán lo antes posible.

Raramente (probablemente menos frecuentemente que una vez cada 1000 embarazos), no se puede encontrar alguna alternativa al uso de antagonistas del receptor de angiotensina II. En estos casos raros, se debe informar a las madres sobre los riesgos potenciales a sus fetos y se deben realizar exámenes de ultrasonido en serie para evaluar el ambiente intra amniótico.

Si se observa oligohidramnios, se debe discontinuar el losartán, a menos de que se considere que salva la vida de la madre. Las pruebas de estrés por contracción, pruebas sin estrés o perfil biofísico pueden ser apropiadas, dependiendo de la semana de embarazo. Sin embargo, los pacientes y los médicos deben estar conscientes de que el oligohidramnios podría no aparecer sino hasta después de que el feto haya sufrido daño irreversible.

Los niños con historia de exposición *in útero* a los antagonistas de los receptores de angiotensina II deben ser observados estrechamente en busca de hipotensión, oliguria e hipercalemia. Si ocurre oliguria, se debe dirigir la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Podría requerirse exanguíneo trasfusión o diálisis para revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada.

El losartán potásico ha mostrado producir efectos adversos en los fetos de ratas y en las ratas neonatales, que incluyen disminución del peso, desarrollo físico y de comportamiento retrasado, mortalidad y toxicidad renal. Con excepción de la ganancia del peso neonatal (que se afectó con dosis de 10 mg/Kg/día), las dosis asociadas con estos efectos excedieron 25 mg/Kg/día (aproximadamente tres veces la dosis humana máxima recomendada de 100 mg en base a mg/m²). Estos hallazgos se atribuyen a la exposición del fármaco en la gestación tardía y durante la lactancia. Se mostró que hubo concentraciones significativas del losartán y de su metabolito activo presentes en el plasma fetal de la rata durante la gestación tardía y en la leche de las ratas.

Hipotensión-pacientes con disminución de volumen

En los pacientes que tienen una disminución del volumen intravascular (por ejemplo, los tratados con diuréticos), puede presentarse hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con el losartán. Estas condiciones deben ser corregidas antes de la administración del losartán o se debe utilizar una menor dosis de inicio.

PRECAUCIONES

Deterioro de la función hepática

Con base a los datos de farmacocinética que demuestran concentraciones plasmáticas significativamente elevadas de losartán en los pacientes con cirrosis, se debe considerar una menor dosis en los pacientes con deterioro de la función hepática.



PROSPECTO

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han reportado cambios de la función renal en individuos susceptibles tratados con losartán. En algunos pacientes, estos cambios de la función renal fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. En los pacientes renales cuya función renal pueda depender en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han reportado resultados similares con el losartán.

En los estudios de los inhibidores de la ECA en los pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han reportado incrementos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre (BUN). Se han reportado efectos similares con el losartán; en algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en los pacientes con deterioro renal, con o sin diabetes, y deben tratarse. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue mayor en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo tratado con placebo. Sin embargo, pocos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hipercalemia.

Interacciones medicamentosas

No se han encontrado interacciones fármaco-fármaco significativas en los estudios de interacción con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. La rifampina, un inductor del metabolismo de los fármacos, disminuyó las concentraciones del losartán y de su metabolito activo (ver Farmacología clínica, Interacciones medicamentosas). En los humanos, se han estudiado dos inhibidores de P450 3A4. El ketoconazol no afectó la conversión del losartán al metabolito activo después de la administración intravenosa del losartán y la eritromicina no tuvo ningún efecto clínicamente significativo de la administración oral. El fluconazol, un inhibidor de P450 2C9, disminuyó la concentración del metabolito activo y disminuyó la concentración del losartán. Las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante del losartán y de los inhibidores de P450 2C9 no se han examinado. Los sujetos que no metabolizan el losartán al metabolito activo han mostrado tener un déficit específico y raro del citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la conversión del losartán a su metabolito activo está mediado principalmente por P450 2C9 y no por P450 3A4.

Como otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, la espironolactona, el triamtereno, la amilorida), los complementos de potasio o los sustitutos de sal que contienen potasio pueden aumentar el potasio sérico. Litio: como otros fármacos que afectan la excreción de sodio, la excreción de litio



PROSPECTO

puede reducirse. Por lo tanto, se deben monitorear las concentraciones séricas de litio cuidadosamente si se coadministran sales de litio con antagonistas del receptor de angiotensina II.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo inhibidores electivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores COX-2): en los pacientes ancianos, con disminución de volumen (incluyendo los que están en tratamiento con diuréticos) o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINE, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II (incluyendo al losartán) puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son habitualmente reversibles. Vigile la función renal periódicamente en los pacientes que reciben tratamiento con losartán y AINE.

Los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo al losartán, pueden atenuarse con los AINE, incluyendo a los inhibidores selectivos COX-2. Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona: el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren está asociado con un riesgo elevado de hipotensión, síncope, hipercalemia y cambios de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Vigile la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes en tratamiento con losartán en inhibidores de la ECA.

No coadministre aliskiren con el losartán en los pacientes con diabetes. Evite el uso del aliskiren con el losartán en los pacientes con deterioro de la función renal (GFR <60 mL/min).

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El losartán potásico no fue carcinogénico cuando se administró a las dosis máximas toleradas en las ratas y ratones durante 105 y 92 semanas, respectivamente. Las ratas hembras a las que se les administró la dosis más alta (270 mg/Kg/día) tuvieron una incidencia ligeramente mayor de adenomas acinares pancreáticos. Las dosis máximas toleradas (270 mg/Kg/día en ratas, 200 mg/Kg/día en ratones) proporcionaron exposiciones sistémicas de losartán y de su metabolito farmacológicamente activo que fueron de 160 y 90 veces (ratas) y 30 y 15 veces (ratones) la exposición de un humano de 50 Kg al que se le administra 100 mg al día. Los ensayos de mutagénesis microbiana, mutagénesis en células de mamíferos V-79, de elución alcalina *in vitro* y de aberraciones cromosómicas *in vitro* e *in vivo* con losartán potásico resultaron negativos. Además, el metabolito activo no mostró evidencia de genotoxicidad en los ensayos de mutagénesis microbiana, elución alcalina *in vitro* y de aberraciones cromosómicas *in vitro*.

La fertilidad y el desempeño reproductivo no se afectaron en los estudios con ratas machos a las que se les administraron dosis orales de losartán potasio de hasta aproximadamente 150 mg/Kg/día. Se observó que la administración de concentraciones tóxicas en hembras (300/200 mg/Kg/día) se asoció con una disminución significativa ($p < 0.05$) del número de cuerpos lúteos/hembra, implantes/hembra y fetos vivos/hembra en la cesárea. Con 100 mg/Kg/día solamente se observó una disminución del número de cuerpos lúteo/hembra. La relación de estos hallazgos con el tratamiento farmacológico es incierta, debido a que no hubo ningún efecto con estas dosis en las



PROSPECTO

hembras implantadas/embarazadas, porcentaje de pérdidas postimplantación o animales vivos/camada al momento del parto. En las ratas no preñadas a las que se les administró dosis de 135 mg/Kg/día por 7 días, la exposición sistémica (ABC) del losartán y de su metabolito activo fue aproximadamente de 66 y 26 veces la exposición alcanzada en el hombre con la dosis humana máxima recomendada (100 mg).

Embarazo

Categoría del embarazo C (primer trimestre) y D (segundo y tercer trimestre).

Lactancia

No se sabe si el losartán se excreta en la leche humana, pero se mostró que concentraciones significativas del losartán y de su metabolito activo estaban presentes en la leche de la rata. Debido al potencial de efectos adversos sobre el lactante, se debe tomar una decisión sobre discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, considerando la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

Los efectos antihipertensivos del losartán se establecieron en los pacientes hipertensos pediátricos de 6 a 16 años de edad. No hay información sobre el efecto del losartán sobre la presión arterial en los pacientes pediátricos menores de 6 años ni en los pacientes pediátricos con velocidad de filtración glomerular <30 mL/min/1.73 m².

Uso geriátrico

Del número total de pacientes que reciben losartán en los estudios clínicos controlados de hipertensión, 391 pacientes (19%) tenían 65 años de edad o más, mientras 37 pacientes (2%) tenían 75 años de edad o más. En un estudio clínico controlado de protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, 248 pacientes (33%) tenían 65 años de edad y más. En un estudio clínico controlado de reducción del riesgo combinado de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, 2857 pacientes (62%) tenían 65 años de edad y más, mientras que 808 pacientes (18%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la efectividad y en la seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Raza

En un estudio, los pacientes negros con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda tuvieron un menor riesgo de apoplejía con atenolol que con el losartán. Debido a la dificultad de interpretar las diferencias entre los subgrupos en los estudios grandes, no se puede saber si la diferencia observada es el resultado de la casualidad. Sin embargo, el estudio no proporcionó evidencia de los beneficios con el losartán para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes negros.



PROSPECTO

REACCIONES ADVERSAS

Hipertensión

Se evaluó la seguridad del losartán en más de 3300 pacientes adultos tratados por hipertensión esencial y en 4058 pacientes/sujetos en general. Más de 1200 pacientes se trataron por más de 6 meses y más de 800 por más de un año. En general, el tratamiento con el losartán fue bien tolerado. La incidencia general de experiencias adversas reportadas con el losartán fue similar al placebo. En los estudios clínicos controlados, la discontinuación del tratamiento debido a experiencias clínicas adversas se requirió en el 2.3% de los pacientes tratados con el losartán y en el 3.7% de los pacientes tratados con placebo. La siguiente tabla de eventos adversos está basada en 4 estudios controlados con placebo de 6 a 12 semanas que involucraron a más de 1000 pacientes con diferentes dosis (10-150 mg) de losartán y más de 300 pacientes a los que se les administró placebo. Todas las dosis de losartán se agruparon, debido a que ningún evento adverso pareció tener alguna relación entre la frecuencia y la dosis. Las experiencias adversas reportadas en $\leq 1\%$ de los pacientes tratados con losartán y más frecuentemente con el placebo se muestran en la tabla de abajo.

	Losartán (n=1075) Incidencia %	Placebo (n=334) Incidencia %
Musculoesqueléticas		
Calambre muscular	1	0
Dolor de espalda	2	1
Dolor de pierna	1	0
Sistema nervioso/psiquiátricas		
Mareo	3	2
Respiratorias		
Congestión nasal	2	1
Infección respiratoria superior	8	7
Sinusitis	1	0

Los siguientes eventos adversos también se reportaron con una frecuencia del 1% o más en los pacientes tratados con losartán, pero fueron tan o más frecuentes en el grupo del placebo: astenia/fatiga, edema/inflamación, dolor abdominal, dolor torácico, náusea, dolor de cabeza, faringitis, diarrea, dispepsia, mialgia, insomnio, tos, trastorno sinusal.

Los eventos adversos ocurrieron aproximadamente con las mismas frecuencias en los hombres y en las mujeres, en los pacientes mayores y jóvenes, en los negros y en los pacientes no negros. Se retiró a un paciente con hipersensibilidad conocida al ácido acetilsalicílico y a la penicilina del estudio tratado con losartán, debido a inflamación de los labios y de los párpados y erupción cutánea facial, reportada como angioedema y que se resolvió 5 días después de la discontinuación del tratamiento. Se reportó descamación superficial de las palmas y hemólisis en un sujeto. Además de los eventos adversos anteriores, se enlistan los eventos potencialmente importantes que ocurrieron en al menos dos pacientes/sujetos expuestos al losartán u otros eventos adversos que ocurrieron en $<1\%$ de los



PROSPECTO

pacientes en los estudios clínicos enlistados anteriormente. No se puede determinar si estos eventos estuvieron causalmente relacionados al losartán:

Cuerpo como un todo: edema facial, fiebre, efectos ortostáticos, síncope.

Cardiovasculares: angina pectoris, bloqueo AV de segundo grado, CVA, hipotensión, infarto del miocardio, arritmias incluyendo fibrilación auricular, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular.

Digestivas: anorexia, estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómito.

Hematológicas: anemia.

Metabólicas: gota.

Musculoesqueléticas: dolor de brazo, dolor de cadera, inflamación articular, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor de hombro, rigidez, artralgia, artritis, fibromialgia, debilidad muscular.

Sistema nervioso/psiquiátricas: ansiedad, trastorno de ansiedad, ataxia, confusión, depresión, anormalidad del sueño, hipestesia, disminución de la libido, deterioro de la memoria, migraña, nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, trastorno de pánico, trastorno del sueño, somnolencia, temblor, vértigo.

Respiratorias: disnea, bronquitis, malestar faríngeo, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria.

Piel: alopecia, dermatitis, piel seca, equimosis, eritema, ruborización, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, sudoración, urticaria.

Sentidos especiales: visión borrosa, ardor en el ojo, conjuntivitis, perversión del gusto, tinnitus, disminución de la agudeza visual.

Urogenitales: impotencia, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria, infección de vías urinarias.

El uso de los inhibidores de la ECA se ha asociado con tos seca persistente (con una incidencia de un porcentaje bajo) y, en la práctica, puede causar discontinuación del tratamiento con el inhibidor de la ECA. Se realizaron dos estudios prospectivos, de grupos paralelos, doble ciegos, aleatorizados y controlados para evaluar los efectos del losartán sobre la incidencia de tos en los pacientes hipertensos que habían tenido tos mientras recibían tratamiento con inhibidor de la ECA. Los pacientes que tenían tos típica del inhibidor de la ECA cuando se trataban con lisinopril y que desaparecía con el placebo, se aleatorizaron a recibir 50 mg de losartán, 20 mg de lisinopril o placebo (un estudio, n=97) o 25 mg de hidroclorotiazida (n=135). El periodo de tratamiento doble ciego duró hasta 8 semanas. La incidencia de tos se muestra a continuación:

	PROSPECTO
---	------------------

Estudio	Losartán	Lisinopril	HCTZ/Placebo
1*	17%	69%	HCTZ 25%
2†	29%	62%	Placebo 35%

* Demografía= 89% caucásicos, 64% mujeres

† Demografía= 90% caucásicos, 51% mujeres

Estos estudios demostraron que la incidencia de tos asociada con el tratamiento con el losartán, en una población en la que todos tenían tos asociada al tratamiento con inhibidor de la ECA fue similar al asociado con el tratamiento con hidrocortiazida o placebo.

Se han reportado casos de tos, incluyendo retratamientos positivos, con el uso de losartán en la experiencia de postcomercialización.

Pacientes pediátricos: no se identificaron diferencias relevantes entre el perfil de experiencias adversa en los pacientes pediátricos y los previamente reportados en los pacientes adultos.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

En un estudio, los eventos adversos con el losartán fueron similares a los reportados previamente en los pacientes con hipertensión.

Nefropatía en los pacientes con diabetes tipo 2

En un estudio que involucró 1513 pacientes tratados con losartán o placebo, la incidencia general de las experiencias adversas reportadas fue similar en los dos grupos. El losartán generalmente fue tolerado bien como lo evidenció una incidencia similar de discontinuaciones debidas a efectos colaterales en comparación con el placebo (19% con el losartán, 24% con el placebo). Las experiencias adversas, independientemente de la relación con el fármaco, reportadas con una incidencia _ 4% en los pacientes tratados con losartán y que ocurrieron más frecuentemente que con el placebo, con un tratamiento antihipertensivo convencional de fondo, se muestran en la siguiente tabla.

	Losartán y tratamiento antihipertensivo convencional Incidencia % (n=751)	Placebo y tratamiento antihipertensivo convencional Incidencia % (n=762)
Cuerpo como un todo		
Astenia/fatiga	14	10
Dolor torácico	12	8
Fiebre	4	3
Infección	5	4
Enfermedad semejante a la influenza	10	9
Traumatismo	4	3
Cardiovascular		
Hipotensión	7	3
Hipotensión ortostática	4	1
Digestivas		
Diarrea	15	10
Dispepsia	4	3
Gastritis	5	4
Endocrinas		
Neuropatía diabética	4	3
Enfermedad vascular diabética	10	9
Ojos, oídos, nariz y garganta		
Cataratas	7	5
Sinusitis	6	5
Hematológica		
Anemia	14	11
Metabólicas y nutricionales		
Hipercalcemia	7	3
Hipoglucemia	14	10
Aumento de peso	4	3
Musculoesqueléticas		
Dolor de espalda	12	10
Dolor de pierna	5	4
Dolor de rodilla	5	4
Debilidad muscular	7	4
Sistema nervioso		
Hipestesia	5	4
Respiratorias		
Bronquitis	10	9
Tos	11	4
Piel		
Celulitis	7	6
Urogenital		
Infección de vías urinarias	16	13



PROSPECTO

Experiencia de postcomercialización

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia de postcomercialización:

Digestivas: hepatitis (raramente reportadas).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: malestar.

Hematológicas: trombocitopenia (reportadas raramente).

Hipersensibilidad: raramente se ha reportado angioedema, incluyendo inflamación de la laringe y de la glotis que causa obstrucción de la vía aéreas y/o inflamación de la cara, labios, faringe y/o lengua en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes previamente presentaron angioedema con otros fármacos incluyendo inhibidores de la ECA; se ha reportado vasculitis, incluyendo púrpura de Henoch-Schönlein; se han reportado reacciones anafilácticas.

Metabólicas y nutricionales: se han reportado hipercalemia e hiponatremia con el losartán.

Musculoesqueléticas: se han reportado casos raros de rabdomiolisis en los pacientes que reciben bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

Trastornos del sistema nervioso: disgeusia.

Respiratoria: tos seca (ver arriba).

Piel: eritrodermia

Hallazgos de las pruebas de laboratorio

En los estudios clínicos controlados, raramente se asociaron cambios clínicamente importantes de los parámetros estándares de laboratorio con la administración de losartán.

Creatinina, nitrógeno ureico en sangre: se observaron incrementos menores del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de la creatinina sérica en menos del 0.1% de los pacientes con hipertensión esencial tratados con losartán solo (ver Precauciones, Función renal deteriorada).

Hemoglobina y hematocrito: se presentaron disminuciones pequeñas de la hemoglobina y del hematocrito (disminuciones medias de aproximadamente 0.11 gramos porcentuales y 0.09 volúmenes porcentuales, respectivamente) frecuentemente en los pacientes tratados con losartán solo, pero raramente fueron de importancia clínica. Ningún pacientes se discontinuó por anemia.

Pruebas de función hepática: se han presentado elevaciones ocasionales de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina sérica. En los pacientes con hipertensión esencial tratados con losartán solamente, un paciente (<0.1%) se discontinuó debido a estas experiencias adversas de laboratorio.



PROSPECTO

SOBREDOSIS

Se observó letalidad significativa en los ratones y en las ratas después de la administración de 1000 mg/Kg y 2000 mg/Kg, respectivamente, aproximadamente 44 y 170 veces la dosis humana máxima recomendada en base a mg/m².

Hay pocos datos disponibles sobre la sobredosis en humanos. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación serían hipotensión y taquicardia. Podría presentarse bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si ocurriera hipotensión sintomática, se debe establecer el tratamiento de apoyo. Ni el losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos hipertensos

El losartán puede administrarse con otros agentes antihipertensivos con o sin alimento.

La dosis debe individualizarse. La dosis habitual de inicio del losartán es de 50 mg una vez al día, con 25 mg en los pacientes con posible disminución del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos) (ver Advertencias, Hipotensión-pacientes con disminución de volumen) y en los pacientes con deterioro hepático (ver Precauciones, Generales). El losartán puede administrarse una vez al día o dos veces al día con dosis de 25 mg a 100 mg. Si el efecto antihipertensivo medido al mínimo utilizando la dosificación de una vez al día es inadecuada, un régimen de dos veces al día con la misma dosis total diaria o un aumento de la dosis puede dar una respuesta más satisfactoria. El efecto del losartán está presente substancialmente dentro de un periodo de una semana, pero en algunos efectos el efecto máximo ocurrió de 3 a 6 semanas.

Si la presión arterial no se controla con el losartán solo, se puede añadir un diurético. La hidroclorotiazida ha mostrado tener un efecto aditivo. No se requiere de ningún ajuste en los pacientes ancianos o en los pacientes con deterioro renal, incluyendo a los pacientes en diálisis.

Pacientes pediátricos > 6 años de edad hipertensos

La dosis habitual de inicio es de 0.7 mg/Kg una vez al día (hasta 50 mg en total) administradas en comprimido o suspensión (formulación no disponible). La dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. Dosis mayores de 1.4 mg/Kg (o en exceso de 100 mg) al día no se han estudiado en los pacientes pediátricos.

El losartán no está recomendado en pacientes pediátricos <6 años de edad ni en pacientes pediátricos con una velocidad de filtración glomerular <30 mL/min/1.73 m².

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

La dosis habitual de inicio es de 50 mg de losartán una vez al día. Se puede añadir hidroclorotiazida 12.5 mg y/o la dosis del losartán puede aumentarse hasta 100 mg una vez al día seguido de un incremento de la hidroclorotiazida a 25 mg una vez al día con base a la respuesta de la presión arterial.



PROSPECTO

Nefropatía en los pacientes con diabetes tipo 2

La dosis habitual de inicio es de 50 mg una vez al día. La dosis debe incrementarse a 100 mg una vez al día con base en la respuesta de la presión arterial. El losartán puede administrarse con insulina y otros agentes hipoglucémicos comúnmente utilizados (por ejemplo, sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

COMO SE SUMINISTRA

El losartán potásico se suministra como comprimidos (tabletas) recubiertos de 50 mg y 100 mg.

Los comprimidos recubiertos de 50 mg y 100 mg son circulares, de color blanco y lisos por ambos lados.

Los comprimidos recubiertos de 50 mg se presentan en cajas de 10, 30 y 300 comprimidos.

Los comprimidos recubiertos de 100 mg se presentan en cajas con 30 y 100 comprimidos.

Almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C, protegido de la humedad y de la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Losartán potásico Comprimidos (tabletas) recubiertos 50 mg y 100 mg

Lea la información para el paciente que viene con el losartán antes de tomarlo y cada vez que le resurtan la receta. Puede haber información nueva. Este folleto no sustituye la plática con su médico sobre su enfermedad y tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre el losartán?

No tome losartán si está embarazada o planea embarazarse. El losartán puede dañar a su bebé no nacido, causándole lesiones o incluso la muerte. Deje de tomar losartán si usted se embaraza y llame a su médico inmediatamente. Si planea embarazarse, hable con su médico sobre otras opciones de tratamiento antes de tomar losartán.

¿Qué es el losartán?

El losartán es una medicina de prescripción llamada bloqueador del receptor de angiotensina (BRA). Se usa:

- solo o con otras medicinas de la presión arterial para disminuir la presión arterial alta (hipertensión).
- para disminuir la probabilidad de apoplejía en los pacientes con presión arterial baja y un problema del corazón llamado hipertrofia ventricular izquierda. El losartán podría no ayudar a los pacientes negros con este problema.



PROSPECTO

- para hacer más lento el empeoramiento de la enfermedad renal (nefropatía) del diabético en los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen o tuvieron presión arterial alta.

El losartán no se ha estudiado en niños menores de 6 años de edad ni en niños con ciertos problemas renales.

Presión arterial alta (hipertensión). La presión arterial es la fuerza en sus vasos sanguíneos cuando su corazón late y cuando su corazón descansa. Usted tiene la presión arterial alta cuando la fuerza es muy grande. El losartán puede ayudar a que sus vasos sanguíneos se relajen para que su presión arterial disminuya.

Hipertrofia ventricular izquierda. Es un agrandamiento de las paredes de la cámara izquierda del corazón (la cámara más importante del corazón que bombea la sangre). Esta puede presentarse por varias causas. La causa más común es la presión arterial alta.

Diabetes tipo 2 con nefropatía. La diabetes tipo 2 es un tipo de diabetes que se presenta principalmente en adultos. Si usted tiene nefropatía diabética significa que sus riñones no trabajan adecuadamente, debido a daño por la diabetes.

¿Quién no debe tomar el losartán?

- No tome el losartán si usted es alérgico a cualquier componente de la fórmula. Vea al final de este folleto la lista completa de ingredientes.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar el losartán?

Informe a su médico sobre todas sus enfermedades incluyendo si usted:

- está embarazada o planea embarazarse. Vea ¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre el losartán?
- esta amamantando. No se sabe si el losartán pasa a la leche materna. Usted debe decidir si tomar losartán o amamantar, pero no ambas.
- está vomitando mucho o tiene mucha diarrea
- tiene problemas del hígado
- tiene problemas de los riñones

Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma, incluyendo las de venta con receta, las de venta sin receta y los productos naturistas. El losartán y ciertas medicinas pueden interactuar unas con otras. Especialmente, informe a su médico si está tomando:

- complementos de potasio
- sustitutos de la sal que contengan potasio
- medicamentos para orinar (diuréticos)



PROSPECTO

- medicinas para tratar el dolor y la artritis, llamadas fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo los inhibidores de COX-2
- otras medicinas para reducir la presión arterial

¿Cómo debo tomar el losartán?

- Tome el losartán exactamente como se lo prescribió su médico. Su médico puede cambiar la dosis de ser necesario.
- El losartán puede tomarse con o sin alimento
- Si se le olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si su siguiente dosis está próxima, no tome la dosis olvidada. Solamente tome la siguiente dosis a la hora regular.
- Si toma mucho losartán, llame inmediatamente a su médico o acuda al hospital más cercano.

¿Cuáles son los efectos colaterales posibles del losartán?

El losartán puede causar los siguientes efectos colaterales que pueden ser graves:

- **Lesión o muerte a los bebés no nacidos. Vea “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre el losartán?”**
- **Reacciones alérgicas.** Los síntomas de una reacción alérgica son inflamación de la cara, labios, garganta o lengua. Busque atención médica inmediatamente y deje de tomar el losartán.
- **Presión arterial baja (hipotensión).** La presión arterial baja puede causar que se sienta mareado o que se va a desmayar. Acuéstese si se siente mareado o que se va a desmayar. Llame a su médico inmediatamente.
- **Las personas que ya tienen problemas de los riñones, podría notar un empeoramiento de la forma en la que sus riñones trabajan.** Llame a su médico si siente inflamación de sus pies, tobillos o manos o si aumenta de peso inexplicablemente.

Los efectos colaterales más comunes del losartán en las personas con presión arterial alta son:

- resfriados o catarros (infección respiratoria alta)
- mareo
- nariz congestionada
- dolor de espalda

Los efectos colaterales más comunes del losartán en las personas con diabetes tipo 2 y enfermedad renal del diabético son:

- diarrea
- cansancio



PROSPECTO

- cantidad baja de azúcar en la sangre
- dolor de pecho
- cantidad alta de potasio en la sangre
- presión arterial baja

Informe a su médico si presenta cualquier efecto colateral que lo moleste o que no desaparezca. Esta no es una lista completa de los efectos colaterales. Para obtener una lista completa, pregunte a su médico.

¿Cómo almaceno el losartán?

- Almacene el losartán a una temperatura menor de 30°C
- Mantenga el losartán protegido de la luz y la humedad
- Manténgase fuera del alcance de los niños

Información general sobre el losartán

Algunas veces las medicinas se recetan para enfermedades que no se mencionan en los folletos de información para el paciente. No use el losartán para enfermedades para las cuales no está indicado. No le de losartán a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Esto los puede dañar.

Este folleto resume la información más importante sobre el losartán. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede pedir la información sobre el losartán que está escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de este medicamento?

Losartan 50mg: Losartán potásico

Excipientes: Croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, celulosa microcristalina, lactosa spray dried, almidón parcialmente pregelatinizado, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, excipientes de cubierta: Hidroxipropilmetilcelulosa E5, talco, dióxido de titanio CI No 77891, polietilenglicol 6000, agua purificada.

Losartan 100mg: losartán potásico

Excipientes: Dióxido de silicio, celulosa microcristalina tipo 102, lactosa spray dried, croscarmelosa sódica, almidón parcial pregelatinizado, estearato de magnesio, excipientes de cubierta: Hidroxipropilmetilcelulosa E5, talco, dióxido de titanio CI No 77891, polietilenglicol 6000, agua purificada.

REFERENCIA

U.S. Department of Health and Human Services. FDA Online Label Repository.



PROSPECTO

FABRICADO / MANUFACTURADO POR:

Sanofi-aventis de Colombia S.A., Cra. 9 No. 30-29 Cali, Colombia

Para Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A., Bogotá, Colombia.

IMPORTADO Y/O DISTRIBUIDO POR:

Ecuador: Sanofi-aventis del Ecuador S.A., Quito-Ecuador

REVISIÓN LOCAL

09/06/2023