LOSARTÁN POTÁSICO

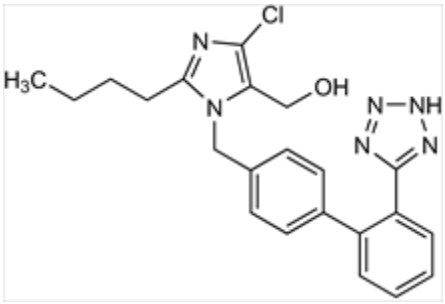
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Losartán 50 mg Tabletas recubiertas
Losartán 100 mg Tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Losartán 50 mg
Cada tableta recubierta contiene
Losartan potásico 50 mg
Excipientes c.s.
Excipientes con efecto conocido:
Lactosa spray dried 40.9 mg.
Almidón parcialmente pregelatinizado: 21.6 mg

Losartán 100 mg
Cada tableta recubierta contiene
Losartan potásico 100 mg
Excipientes c.s.
Excipientes con efecto conocido:
Lactosa spray dried 81.8 mg.
Almidón parcialmente pregelatinizado: 43.2 mg



2-Butil-4-cloro-1-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)benzil]imidazol-5-metanol potásico

3. FORMA FARMACÉUTICA

Losartán 50 y 100 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos y adolescentes de 6 a 18 años de edad.

- Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes adultos con hipertensión y diabetes tipo 2 con proteinuria ≥ 0,5 g/día como parte del tratamiento antihipertensivo.
- Tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica en pacientes adultos, cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) no se considera apropiado 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 ≤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 adultos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante electrocardiograma.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

La dosis habitual de inicio y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento. En algunos pacientes puede lograrse un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día (por la mañana).

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

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, la dosis puede aumentarse hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y fármacos de acción central), así como con insulina y otros fármacos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Insuficiencia cardiaca

La dosis habitual de inicio de losartán en pacientes con insuficiencia cardiaca es de 12,5 mg una vez al día. Generalmente, la dosis debe aumentarse a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día, 100 mg al día, hasta una dosis máxima de 150 mg 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 losartán una vez al día. En función de la respuesta de la presión arterial se deberá añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o se incrementará la dosis de losartán hasta 100 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

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 antecedentes de 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.

Población pediátrica

6 meses - menos de 6 años

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños con edad entre 6 meses y menores de 6 años.

6 a 18 años

En aquellos pacientes que pueden tragar tabletas, 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) al día.

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

Asimismo, no se recomienda su uso en niños con índice de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m^2 debido a la ausencia de datos.

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.

Forma de administración

Losartán 50 y 100 mg tabletas recubiertas es para administración por vía oral.

Las tabletas de losartán deben tragarse enteros con un vaso de agua.

Las tabletas de losartán pueden administrarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Insuficiencia hepática grave.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada - grave (TFG < 60 mL/min/1.73 m^2) o diabetes está contraindicada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Angioedema. Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) (ver sección 4.8).

Hipotensión y alteración del equilibrio hidroelectrolítico

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

Alteración del equilibrio electrolítico

Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes y deberán ser solucionadas. Deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca y una 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.

No se recomienda losartán en niños con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluida insuficiencia renal (en particular, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardiaca grave o con disfunción renal preexistente). Al igual que con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de los niveles de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles después de interrumpir el tratamiento. Losartán debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no está recomendado para uso en niños que posean un índice de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m2 debido a la ausencia de datos (ver sección 4.2).

La función renal debe vigilarse regularmente durante el tratamiento con losartán ya que puede deteriorarse. Esto es especialmente relevante cuando losartán se administra a pacientes que presentan otras enfermedades (fiebre, deshidratación) que pueden afectar a la función renal.

El uso concomitante de losartán e inhibidores de la ECA no está recomendado ya que se ha demostrado que altera la función renal (ver sección 4.5).

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responderán a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso 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 cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal, existe al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).

No hay suficiente experiencia clínica con losartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, losartán debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de losartán con un betabloqueante debe usarse con precaución.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Embarazo

No se debe iniciar el trtamiento con losartán durante el embarazo. A menos que el tratamiento con losartán se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedar 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.

Otras advertencias y precauciones

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina al igual que los inhibidores de la ECA son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de antiogensina II o aliskireno.

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

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

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento contiene lactosa. 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Otros antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como efecto adverso (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. El fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye en aproximadamente el 50% la exposición al metabolito activo, mientras que el tratamiento concomitante con losartán y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produce una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se han encontrado diferencias en la exposición cuando se administra 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 administra 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.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

4.6. Fertilidad, 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 trimestres del embarazo (ver sección 4.3).

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 no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAIIs), los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con ARAIIs se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedar en embarazo 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 al tratamiento con ARAII 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.) 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 también secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Dado que no hay información disponible sobre el uso de losartán durante la lactancia, no se recomienda el uso de losartán y, durante la lactancia, son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, especialmente durante la lactancia de recién nacidos o niños prematuros.

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

Puede presentar ligero vértigo pasajero.

La reacción adversa más frecuente con el uso de losartán es mareo.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema∗ y vasculitis∗∗
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Somnolencia, cefalea, trastornos del sueño.
	Rara	Parestesia
	No conocida	Migraña, disgeusia.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	No conocida	Acúfenos
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Palpitaciones, angina de pecho
	Rara	Síncope, fibrilación auricular, accidente

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
		cerebrovascular.
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión (ortostática) (incluyendo efectos ortostáticos relacionados con la dosis)‖
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea, tos.
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
Trastornos hepatobiliares	Rara	Hepatitis
	No conocida	Pancreatitis, anomalías de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Urticaria, prurito, erupción.
	No conocida	Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Mialgia, artralgia, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Disfunción eréctil/impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga
	Poco frecuente	Edema
	No conocida	Malestar general
Exploraciones complementarias	Frecuente	Hiperpotasemia, aumento de la urea sanguínea, de la creatinina y del potasio séricos, hipoglucemia.
	Rara	Elevación de la alanino aminotransferasa (ALT)§
	No conocida	Hiponatremia

∗ Incluyendo hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (causando obstrucción de la vía aérea); en algunos de estos pacientes, el angioedema había sido notificado con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA.

∗∗ Incluyendo púrpura de Schonlein-Henoch

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

§ Normalmente se resuelve tras suspender el tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se producen con más frecuencia en pacientes que reciben losartán (frecuencias no conocidas): dolor de espalda, infección del tracto urinario, síntomas tipo gripal.

Trastornos renales y urinarios

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los datos disponibles en la población pediátrica son limitados.

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación

Hay limitados datos con respecto a la sobredosis en humanos. La manifestación de sobredosis más probable sería hipotensión y taquicardia. Podría producirse bradicardia como estimulación parasimpática (vagal).

Tratamiento de la intoxicación

Si se produjera hipotensión ortostática, debería instaurarse un tratamiento de apoyo.

Las medidas dependen del momento en el que se tomó el medicamento y del tipo y gravedad de los síntomas. Debe darse prioridad a la estabilización del sistema cardiovascular. Después de la ingestión oral, está indicada la administración de una dosis suficiente de carbón activo. Después, debe realizarse un seguimiento cuidadoso de las constantes vitales. Las constantes vitales deben corregirse si fuera necesario.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Losartán es un antagonista oral sintético del receptor de la angiotensina II (tipo AT_1). La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un determinante importante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT_1 que se encuentra en muchos tejidos (p. ej. músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y produce varias e importantes acciones biológicas, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas.

Losartán bloquea selectivamente el receptor AT_1. *In vitro e in vivo*, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

Losartán no tiene un efecto agonista ni bloquea otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, losartán no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, no se produce potenciación de los efectos no deseados mediados por la bradicinina.

Durante la administración de losartán, la supresión de la retroalimentación negativa que ejerce la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento en la actividad de la renina plasmática. El aumento de la actividad de la renina plasmática produce elevaciones plasmáticas de la angiotensina II. Incluso a pesar de estos aumentos, se mantiene la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II. Tras la interrupción del tratamiento con losartán, los valores de la actividad de la renina plasmática y de angiotensina II se redujeron en 3 días hasta alcanzar el valor basal.

Tanto losartán como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2. El metabolito activo es 10-40 veces más activo que losartán tomando como base la relación peso-peso.

Hipertensión
De acuerdo a los datos disponibles, la administración de losartán una vez al día a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada produce reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica.
La supresión de losartán en los enfermos hipertensos no produce un aumento brusco de la presión arterial (rebote). A pesar del descenso importante de la presión arterial, losartán no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia cardiaca.
Losartán es tan eficaz en hombres como en mujeres, y tanto en los hipertensos más jóvenes (menores de 65 años) como en los mayores.

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 las tabletas 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 ≥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.

Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos.

Eliminación

La depuración/aclaramiento plasmático de losartán y de su metabolito activo es de unos 600 ml/min y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de losartán y de su metabolito activo es de unos 74 ml/min 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 son hasta 2 veces mayores que las observadas en varones hipertensos, mientras que en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo no hay diferencias entre hombres y mujeres.

Las concentraciones plasmáticas de losartán no se modifican en pacientes con depuración/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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinógeno. En estudios de toxicidad 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 reacciones adversas en el desarrollo tardío del feto, lo que conduce a muerte y malformaciones fetales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Losartán Potásico 50 mg tabletas recubiertas: croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, lactosa spray dried, almidón parcialmente pregelatinizado (derivado de almidón de Maíz), estearato de magnesio, celulosa microcristalina tipo 102, Cubierta: Hidroxipropilmetilcelulosa E5, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000,, agua purificada*.

Losartán potásico 100 mg tabletas recubiertas: dióxido de silicio, celulosa microcristalina, lactosa spray dried, croscarmelosa sódica, almidón parcialmente pregelatinizado (derivado del almidón de maíz), estearato de magnesio. Cubierta: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio, agua purificada*.
* Se evapora durante el proceso.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado

6.3. Periodo de validez

Losartán Potásico 50 mg: 24 meses
Losartán Potásico 100 mg: 24 meses
No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la luz y la humedad.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Losartán Potásico 50 mg se presenta en caja por 10, 30 y 300 tabletas recubiertas en blíster PVC /aluminio.

Uso institucional: caja por 5, 100, 200, 600 y 900 tabletas recubiertas en blíster PVC /aluminio.

Losartán Potásico 100 mg se presenta en caja por 30 o 100 tabletas recubiertas en blíster de PVC-PVDC/aluminio.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Carrera 9 Nº 30-29, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A. con domicilio en Bogotá D.C., Colombia

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

29 de agosto de 2017.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60913/FT_60913.pdf. Consultado: 29-ago-2017.

Ministerio de Salud de Panamá, Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Nota de seguridad No. 04597CNFV/DNFD: Restricciones del Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, Abril de 2014.