

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LOSARTÁN-50
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	50 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de PEAD con 30 tabletas revestidas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) NOVATEC. Planta Novatec. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-162-C09
<b>Fecha de Inscripción:</b>	12 de septiembre de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Losartán potásico	50,0 mg
Lactosa monohidratada	67,5 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### **Indicaciones terapéuticas:**

Antihipertensivo. Bloqueador de los receptores de Angiotensina II.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

2º y 3er trimestre del embarazo

Trastornos hepáticos graves.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

### **Precauciones:**

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

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

**Insuficiencia Renal:** Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se ha informado de cambios de la función renal, incluida insuficiencia renal, en individuos susceptibles; estos cambios de la función renal pueden ser reversibles al suspender el medicamento.

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

Se debe tener consideración especial cuando se administre la terapia a pacientes con enfermedad isquémica o cerebrovascular dado que un descenso excesivo en la presión arterial podría resultar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

**Insuficiencia Hepática:** Dado que los datos farmacocinéticos existentes demuestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, debe considerarse el uso de una dosis menor en los pacientes con historia de afectación hepática.

Pacientes con diabetes mellitus.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se requieren reajustes en la dosis en los pacientes con cirrosis alcohólica ligera a moderada ya que la biodisponibilidad del fármaco puede aumentar hasta 5 veces.

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

El losartán puede aumentar los efectos hipotensores de los anestésicos generales utilizados en cirugía. Por lo tanto, debe ser administrado con precaución previamente a una intervención quirúrgica. Si durante la anestesia o el procedimiento se desarrollase una hipotensión debida al bloqueo de la angiotensina II, puede ser corregida mediante la expansión de volumen.

**Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico:** En los pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej., los tratados con dosis altas de diuréticos), puede producirse una hipotensión sintomática. Estos cuadros deben corregirse antes de la administración de Losartán, o bien hay que utilizar una dosis inicial más baja.

La terapia diurética debe ser interrumpida durante al menos 3 días antes del inicio de la terapia con Losartán y, si fuese necesario, más adelante se reinstituiría un diurético.

Como sucede con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hiperkaliemia durante el tratamiento con Losartán. En pacientes de riesgo se recomienda un control estricto del potasio sérico.

**Pacientes con Insuficiencia Cardíaca:** No se ha estudiado adecuadamente la sustitución de un inhibidor de la ECA por Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. No se ha estudiado adecuadamente el uso concomitante de Losartán e inhibidores de la ECA.

**Niños:** Losartán no ha sido estudiado en niños.

No se debe usar Losartán con diuréticos ahorradores de potasio.

#### **Efectos indeseables:**

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

Los efectos adversos digestivos (diarrea y dispepsia) fueron ligeramente superiores a los del placebo.

En menos del 1% de los pacientes se observó hipotensión ortostática y síncope y algunos efectos musculoesqueléticos detectados con una frecuencia algo mayor que el placebo fueron mialgia, calambres musculares, dolor de espalda y dolor de piernas.

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

Los efectos sobre el sistema respiratorio que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con losartán fueron congestión nasal, tos e infecciones del tracto respiratorio superior. El losartán produce menos tos que los inhibidores de la enzima de conversión al no inhibir la kinasa II de la enzima convertidora que se cree es la responsable de la tos que estos fármacos producen en muchos pacientes.

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

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

Raras veces se han comunicado alteraciones en los parámetros analíticos. Se han observado ligeros descensos de la hemoglobina (0.11%) y del hematocrito (0.09%) en algunos pacientes tratados con losartán, pero en ningún caso hubo que discontinuar el fármaco por anemia.

En un caso, el losartán fue retirado por una elevación de la enzima hepáticas con hiperbilirrubinemia, y se han comunicado hepatitis en muy contadas ocasiones.

El losartán tiene un cierto efecto uricosúrico, reduciendo los niveles plasmáticos de ácido úrico a menos de 0.4 mg/dL.

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

#### **Posología y modo de administración:**

Puede administrarse con otros hipotensores.

Hipertensión: La dosis inicial y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes.

El efecto antihipertensivo máximo se alcanza 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento.

En algunos pacientes puede lograrse un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día.

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

La dosis inicial habitual es de 50 mg de Losartán una vez al día.

Deberá añadirse una dosis baja de hidroclorotiazida y/o se incrementará la dosis de Losartán a 100 mg una vez al día dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.

Uso en ancianos: Pacientes hasta 75 años de edad: Este grupo de pacientes no requiere ajuste de la dosis inicial.

Pacientes mayores de 75 años de edad: Actualmente la experiencia clínica en este grupo de pacientes es limitada; se recomienda una dosis inicial más baja: 25 mg una vez al día.

Uso en insuficiencia renal: No se requiere un ajuste en la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, aclaramiento de creatinina 20-50 ml/min.). En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (es decir, aclaramiento de creatinina <20 ml/min.) o pacientes sometidos a diálisis, se recomienda una dosis inicial más baja: 25 mg una vez al día.

Uso en los pacientes con depleción del volumen intravascular: Para un pequeño grupo de pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej., los tratados con dosis altas de diuréticos), se recomienda una dosis inicial de 25 mg una vez al día (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Uso en afectación hepática: Debe considerarse el uso de una dosis menor en aquellos pacientes con una historia de afectación hepática (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Losartán puede administrarse con otros hipotensores.

Losartán puede administrarse con o sin alimentos.

Insuficiencia cardíaca: La dosis inicial de Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. Generalmente, debe aumentarse la dosis a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día) hasta la dosis habitual de mantenimiento de 50 mg una vez al día, según la tolerabilidad del paciente.

Enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria e hipertensión: En pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, el tratamiento debe comenzar con 50 mg de losartán una vez al día, y puede incrementarse hasta 100 mg al día, dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.

Losartán puede administrarse 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). El beneficio renal de la administración de losartán en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y proteinuria se basa en un estudio en el que losartán se utilizó junto a otros fármacos antihipertensivos para alcanzar una presión arterial predeterminada.

Losartán puede administrarse con o sin alimentos.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han identificado interacciones farmacológicas de importancia clínica.

Los compuestos estudiados en los ensayos farmacocinéticos clínicos incluyen: hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital y ketoconazol.

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos: La interacción con otros antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora del Losartán.

El tratamiento con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Losartán.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden producir hipercaliemia, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio no se recomienda.

Como otros agentes antihipertensivos, el efecto antihipertensivo de losartán puede atenuarse con el fármaco antiinflamatorio no esteroideo indometacina.

Otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único. Se han comunicado efectos similares con Losartán; estos cambios de la función renal pueden ser reversibles al suspenderse el tratamiento.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo:

Se ha demostrado que losartán potásico produce efectos adversos en los fetos y los recién nacidos de la rata. Los efectos consisten en disminución del peso corporal, mortalidad y/o toxicidad renal. Además, se demostró que había concentraciones importantes de losartán y de su metabolito activo en la leche de la rata. Basándose en los datos farmacocinéticos, estos hallazgos se atribuyen a la exposición al fármaco durante el final de la gestación y la lactancia. Aunque no hay experiencia del uso de losartán en mujeres gestantes, los estudios con losartán potásico en animales han demostrado lesiones y muerte fetal y neonatal, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el hombre, la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del

sistema renina-angiotensina, empieza en el segundo trimestre; por tanto, el riesgo para el feto aumenta si se administra losartán durante el segundo o tercer trimestre de la gestación. Cuando se administran durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecte un embarazo, debe suspenderse losartán lo antes posible.

Uso durante la lactancia:

Se desconoce si losartán se excreta en la leche humana. Sin embargo, se ha demostrado que en la leche de rata hay niveles importantes de losartán y de su metabolito activo. Debido a la posibilidad de efectos adversos en el lactante, debe decidirse si hay que interrumpir la lactancia o suprimir el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

Se observó una letalidad importante en ratones y ratas tras la administración oral de 1.000 mg/kg (3.000 mg/m<sup>2</sup>) y 2.000 mg/kg (11.800 mg/m<sup>2</sup>) (500 y 1000 veces la dosis humana [basado en un enfermo de 50 kg de peso] diaria máxima recomendada), respectivamente.

Se dispone de datos limitados con respecto a la sobredosificación en el ser humano. La manifestación más probable de sobredosificación sería la hipotensión y taquicardia; puede producirse bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produce una hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento de soporte.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C09CA01.

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular, Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, Antagonistas de angiotensina II, Monodrogas.

Losartán es un antagonista oral de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1). La angiotensina II se une al receptor AT1 que se encuentra en muchos tejidos (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. Los resultados de los bioensayos de fijación y farmacológicos indican que se une selectivamente al receptor AT1. In vitro e in vivo, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

Durante la administración de losartán, la eliminación de la retroacción negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento de la actividad de renina plasmática que, a su vez, produce elevaciones de la angiotensina II en el plasma. Incluso con estas elevaciones, se mantienen 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. Se desconoce el efecto fisiológico del aumento de angiotensina II en plasma.

Losartán se une selectivamente al receptor AT1, y no se une a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular, ni los bloquea. Además, losartán no inhibe la Enzima convertidora de angiotensina (ECA), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, losartán no va acompañado de efectos no directamente relacionados con el bloqueo de los receptores AT1, como la potenciación de los efectos mediados por la bradicinina o la producción de edemas. Las consecuencias potenciales sobre los receptores AT2 se desconocen.

Se ha demostrado que losartán bloquea las respuestas a angiotensina I y angiotensina II sin modificar la respuesta a la bradicinina, un hallazgo compatible con el mecanismo de acción específico de losartán. Por el contrario, se ha visto que los inhibidores de la ECA bloquean las respuestas a la angiotensina I y aumentan las respuestas a la bradicinina sin alterar la

respuesta a la angiotensina II, lo que permite una distinción farmacológica entre losartán y los inhibidores de la ECA.

En un estudio específicamente diseñado para valorar la incidencia de tos en pacientes tratados con Losartán en comparación con pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos reportada por los pacientes que recibieron Losartán o hidroclorotiazida fue similar y significativamente menor que en pacientes tratados con un inhibidor de la ECA. En adición, en un análisis global de 16 ensayos clínicos doble ciego, en 4131 pacientes, la incidencia de tos comunicada espontáneamente en pacientes tratados con Losartán fue similar (3.1%) a la de los pacientes tratados con placebo (2.6%) o hidroclorotiazida (4.1%), mientras que la incidencia en los tratados con el inhibidor de la ECA fue 8.8%.

En los pacientes hipertensos no diabéticos con proteinuria, la administración de losartán potásico reduce considerablemente esta proteinuria, la excreción fraccional de albúmina y la IgG. Losartán mantiene el índice de filtración glomerular y reduce la fracción de filtración. En general, losartán provoca un descenso del ácido úrico sérico (generalmente <0,4 mg/dl) que persiste en el tratamiento crónico.

Losartán carece de efectos sobre los reflejos autonómicos, así como de efectos prolongados sobre la noradrenalina plasmática.

Estudios de hipertensión: En los estudios clínicos, la administración de Losartán una vez al día a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica; en los estudios clínicos se mantuvo el efecto antihipertensivo hasta un año. La determinación de la presión arterial con la concentración mínima (24 horas después de la administración) en relación con la concentración máxima (5-6 horas después de la administración) demostró un descenso relativamente estable de la presión en 24 horas. El efecto antihipertensivo mostró un paralelismo con los ritmos diurnos naturales. La reducción de la presión arterial al final del intervalo de dosificación fue de aproximadamente el 70-80% del efecto observado 5-6 horas después de la dosis. La supresión de losartán en los enfermos hipertensos no produjo un rebote brusco de la presión arterial. A pesar del descenso importante de la presión arterial, la administración de Losartán no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la frecuencia cardíaca.

Losartán es tan eficaz en hombres como en mujeres, y tanto en los hipertensos más jóvenes (<65 años) como en los mayores ( $\geq 65$  años). Aunque Losartán es antihipertensivo en todas las razas, al igual que ocurre con otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, en los hipertensos negros la respuesta media a la monoterapia con losartán es inferior a la observada en los pacientes no negros.

Cuando se administra junto con diuréticos de tipo tiazídico, los efectos reductores de la presión arterial de Losartán son aproximadamente aditivos.

#### Estudio Life

El estudio Life (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) fue un estudio aleatorio, triple ciego y activo, realizado en 9.193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda confirmada por electrocardiograma. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Losartán 50 mg o atenolol 50 mg una vez al día. Si no se alcanzaba la presión arterial deseada (<140/90 mm Hg), se añadía primero hidroclorotiazida (12,5 mg) y, si era necesario, entonces se incrementaba la dosis de Losartán o atenolol hasta 100 mg una vez al día. Si era necesario, se añadían otros antihipertensivos a excepción de inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II o betabloqueantes para conseguir la presión arterial deseada. La duración media del seguimiento fue de 4,8 años.

La variable principal fue la combinación de morbimortalidad cardiovascular determinada por una reducción en la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Aunque la presión arterial disminuyó significativamente a niveles similares en los dos grupos, el tratamiento con Losartán produjo una reducción del riesgo del 13,0% ( $p=0,021$ , IC del 95% 0,77-0,98), comparado con atenolol en pacientes que alcanzan la variable principal combinada. El tratamiento con Losartán redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25% en relación a atenolol

( $p=0,001$ ). Los índices de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. El efecto de Losartán sobre la variable principal combinada pareció ser además de sus efectos beneficiosos sobre solamente el control de la presión arterial. Los pacientes tratados con Losartán presentaron una reducción en los índices del ECG de hipertrofia ventricular izquierda significativamente mayor en comparación con los pacientes tratados con atenolol.

Raza: En el estudio Life, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tuvieron un menor riesgo de experimentar la variable principal combinada comparados con pacientes de raza negra tratados con Losartán. Basados en el estudio Life, los beneficios de Losartán sobre la morbimortalidad cardiovascular comparados con atenolol no se aplican a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

Insuficiencia cardíaca (Estudios Elite I y Elite II)

En un estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca no diseñado para evaluar de manera prospectiva los efectos sobre la mortalidad (Elite I), se comparó un régimen de Losartán 50 mg una vez al día (dosis inicial de 12,5 mg, ajustada a 25 mg y 50 mg, una vez al día) frente a captopril 50 mg tres veces al día (dosis inicial de 6,25 mg, ajustada a 12,5 mg, 25 mg y 50 mg, tres veces al día). En este estudio, de 48 semanas de duración ( $n=722$ ), los pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase II-IV de la NYHA, se randomizaron para recibir Losartán o captopril. El objetivo primario diseñado para evaluar si los pacientes con Losartán presentaban una incidencia de disfunción renal persistente menor que los pacientes tratados con captopril; no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con Losartán y los tratados con captopril (en ambos, 10,5%). El objetivo secundario evidenció que Losartán había reducido el riesgo de mortalidad por todas las causas/hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 32% ( $p=0,075$ ). Una observación inesperada fue que Losartán redujo el riesgo de muerte un 46% (desde un 8,7% con captopril a un 4,8% con Losartán,  $p<0,05$ ). Este beneficio superior sobre la supervivencia no se confirmó en el estudio definitivo Elite II, que se describe a continuación.

En un estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca diseñado para evaluar de manera prospectiva la mortalidad (Elite II), se comparó un régimen de Losartán 50 mg una vez al día (dosis inicial de 12,5 mg, ajustada a 25 mg y 50 mg, una vez al día) frente a captopril 50 mg tres veces al día (dosis inicial de 12,5 mg, ajustada a 25 mg y 50 mg, tres veces al día). En este estudio ( $n=3.152$ ), los pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase II-IV de la NYHA, fueron sometidos a seguimiento durante aproximadamente dos años (mediana de seguimiento, 1,5 años) para evaluar si el tratamiento con Losartán era superior a captopril en cuanto a la reducción de la mortalidad total. El objetivo primario no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre Losartán y captopril en cuanto a reducir la tasa global de muerte (17,7% con Losartán y 15,9% con captopril,  $p=0,16$ ). El objetivo secundario no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la muerte súbita cardíaca y/o de la parada cardíaca resucitada (9,0% con Losartán y 7,3% con captopril,  $p=0,08$ ). El objetivo terciario de la mortalidad por todas las causas y/o la hospitalización por todas las causas, no mostró diferencia estadísticamente significativa entre Losartán y captopril (47,7% con Losartán y 44,9% con captopril,  $p=0,21$ ).

En estos dos ensayos clínicos controlados en pacientes con insuficiencia cardíaca, Losartán fue por lo general bien tolerado, y el perfil de tolerancia de losartán fue superior al de captopril, medido por una incidencia significativamente menor de abandonos del tratamiento por efectos secundarios y una incidencia significativamente menor de tos.

Enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria e hipertensión (Estudio Renal)

El estudio Renal demostró que losartán retrasa la evolución de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 no insulino dependiente y proteinuria. El Renal fue un estudio multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo y doble ciego, en el que se incluyeron 1.513 pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria y creatinina sérica de 1,3-3,0mg/dl, con o sin hipertensión. Se evaluaron los efectos a largo plazo (media de 3,4 años) de Losartán sobre la progresión de la nefropatía y todas las causas de mortalidad. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Losartán (de 50 a 100 mg una vez al día) o placebo, ambos

añadidos al tratamiento antihipertensivo convencional previo, excluyendo los inhibidores de la ECA y los antagonistas de la angiotensina II, para conseguir igual tensión arterial predefinida de  $\leq 140/90$  mm Hg. En caso de que no se consiguiera controlar la TA, se podía añadir al tratamiento otros fármacos antihipertensivos (diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y fármacos de acción central). El 96.7% de los pacientes incluidos en el estudio fueron hipertensos y el 72% de los pacientes tomaron la dosis de 100 mg al día durante la mayor parte del estudio.

La variable principal del estudio fue una variable combinada que incluía la duplicación de la creatinina sérica, insuficiencia renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante) o muerte por todas las causas. Los resultados mostraron que 327 pacientes (el 43,5%) tratados con Losartán frente a 359 pacientes (el 47,1%) presentaron alguno de los eventos de la variable principal combinada, lo que indica una reducción del riesgo del 16,1% ( $p=0,022$ ) para los pacientes tratados con losartán. Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, edad, raza, región, duración de la hipertensión, proteinuria, niveles de creatinina sérica (entre otros); los resultados indicaron que el efecto de Losartán sobre la nefropatía fue favorable en todos los subgrupos analizados, aunque en el análisis preliminar el efecto pareció ser no tan favorable en pacientes de raza negra e hispanoamericanos. No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Cuando se analizaron los componentes de la variable principal, los resultados mostraron una reducción del riesgo 25,3% ( $p=0,006$ ) para el grupo tratado con losartán en el componente duplicación de la creatinina sérica; una reducción del riesgo del 28,6% ( $p=0,002$ ) en el componente progresión a insuficiencia renal terminal; una reducción del riesgo del 19,9% ( $p=0,009$ ) en la combinación de los componentes progresión a insuficiencia renal terminal o muerte; y una reducción del riesgo del 21,0% ( $p=0,010$ ) en la combinación de los componentes duplicación de la creatinina sérica o progresión a insuficiencia renal terminal. Cuando se analizó de forma individual el componente muerte por todas las causas, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.

Las variables secundarias del estudio fueron: el cambio en la proteinuria, la evolución de la enfermedad renal y la variable combinada de morbilidad y mortalidad cardiovascular (hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, revascularización, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable o muerte cardiovascular). En cuanto al cambio en la proteinuria (ratio albúmina en orina/creatinina), se encontró una reducción media de la proteinuria del 34,3% en el grupo tratado con Losartán ( $p<0,001$ ) a lo largo del estudio. La progresión de la enfermedad renal fue medida por la pendiente del recíproco de la concentración de la creatinina sérica a lo largo del tiempo. El tratamiento con Losartán redujo la tasa de disminución de la función renal durante la fase crónica (cambios a partir de los 3 meses de tratamiento) en un 13,9% ( $p=0,003$ ) y en un 12,68% ( $p=0,009$ ) en todas las fases del estudio. En cuanto a la variable combinada de morbilidad y mortalidad cardiovascular, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con Losartán (un 32,9%) y con placebo (un 35,2%) ( $p=0,253$ ).

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción:** Tras administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones máximas medias de losartán y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1 hora y de 3-4 horas, respectivamente. Cuando se administró el fármaco con una comida estándar no se produjeron efectos clínicamente importantes sobre el perfil de concentración plasmática de losartán.

**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. Los estudios en ratas indican que losartán atraviesa la barrera hematoencefálica en grado escaso o nulo.

**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 o intravenosa de losartán potásico marcado con  $^{14}\text{C}$ , la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a losartán y a su metabolito activo. En cerca del uno por ciento de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de losartán en su metabolito activo. Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, incluyendo dos metabolitos principales formados por hidroxilación de la cadena butil secundaria y un metabolito de menor importancia, un N-2 tetrazol glucorónido.

**Eliminación:** El aclaramiento plasmático de losartán y de su metabolito activo es de unos 600 y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de losartán y de su metabolito activo es de unos 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra losartán por vía oral, alrededor del 4% de la dosis se elimina por la orina sin modificar, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta por la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal con dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo descienden poliexponencialmente, con una semivida terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de una dosis de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Tanto la excreción biliar como la urinaria contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolitos. Tras una dosis oral de losartán marcado con  $^{14}\text{C}$  en el hombre, aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces.

**Características en los pacientes:** Tras la administración oral a pacientes con cirrosis hepática alcohólica leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo eran, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que las observadas en voluntarios varones jóvenes.

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

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de diciembre de 2022.