

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LOSARTÁN-50
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/AL con 14 tabletas revestidas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
Fabricante, país:	AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD., THANE, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-033-C09
Fecha de Inscripción:	24 de febrero de 2016
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Losartán potásico	50,0 mg
Lactosa monohidratada	207,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

El Losartán está indicado en el tratamiento de:
Hipertensión arterial.

Insuficiencia cardíaca (en pacientes ≥ 60 años), en combinación con diuréticos o digitálicos.
Enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria e hipertensión, como parte del tratamiento antihipertensivo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al losartán o a alguno de los excipientes de la formulación.

Embarazo (Segundo y tercer trimestres).

Niños menores de 6 años de edad.

Insuficiencia hepática severa.

Uso concomitante con inhibidores ACE.

Contiene lactosa por lo que no debe ser administrado en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los pacientes con historial de angioedema deben ser monitoreados de cerca.

Puede ocurrir hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, en pacientes que tienen bajo el sodio debido a terapia diurética fuerte, restricción de consumo de sal, diarreas o vómitos. Los niños y los adolescentes también pudieran padecer de

hipotensión sintomática, por lo que deben ser monitoreados de cerca (en todos los casos, el nivel de sodio debe ser tratado antes de la terapia con losartán).

El desequilibrio electrolítico puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes (y debe ser tratado antes de la terapia con losartán).

Se debe administrar la dosis menor posible a pacientes con historial de insuficiencia hepática.

Como consecuencia de inhibir el sistema renina-angiotensina, cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal han sido reportados (en particular, en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o disfunción renal preexistente).

Losartán debe ser usado con cautela en pacientes con estenosis de la arterial renal.

No hay experiencia del uso de losartán en trasplante reciente de riñón.

El uso de losartán no se recomienda para pacientes con aldosteronismo (trastorno metabólico caracterizado por una sobreproducción y secreción de aldosterona por parte de las glándulas suprarrenales que resulta en niveles disminuidos de potasio en el plasma sanguíneo y, en muchos casos, en hipertensión arterial).

Un decrecimiento excesivo de la presión sanguínea en pacientes con enfermedad isquémica cardiovascular o cerebrovascular puede resultar en infarto del miocardio o apoplejía (pérdida de funciones cerebrales debido a una falta de flujo sanguíneo).

Contiene lactosa, por lo que debe ser administrado con precaución en pacientes con diabetes mellitus.

Efectos indeseables:

Se ha utilizado la siguiente escala de frecuencia: Frecuentes ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuentes $\geq 0,1$ y $< 1\%$, Raras $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy Raras $< 0,01\%$.

En general, según estudios efectuados con más de 4000 pacientes, los pacientes han tolerado bien el losartán.

Frecuentes: astenia, fatiga, edema, sudoración, dolor abdominal, dolor en el pecho, náusea, dolor de cabeza, faringitis, diarrea, dispepsia, mialgia, insomnio, tos.

Poco Frecuente: angioedema.

Raras: edema facial, fiebre, síncope, angina pectoris, bloqueo AV de Segundo grado, CVA, hipotensión, infarto del miocardio, arritmias incluyendo fibrilación atrial, palpitaciones, bradicardia, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, anorexia, constipación, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómito, anemia, gota, dolor en brazos y rodillas, artralgia, artritis, fibromialgia, debilidad muscular, ansiedad, ataxia, confusión, depresión, pesadillas, libido decaído, desórdenes en la memoria, migraña, nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, vértigo, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria, alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, fotosensibilidad, prurito, rash, visión borrosa, conjuntivitis, cambio de sabor, tinnitus, impotencia, nocturia e infección en tracto urinario.

Posología y método de administración:

Administrar por vía oral (la tableta debe ser ingerida con agua, puede ser tomada con o sin alimento).

Hipertensión: Dosis inicial: 50 mg al día. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza a las 3 - 6 semanas del inicio de la terapia. Algunos pacientes pueden requerir un incremento de la dosis a 100 mg al día. El médico pudiera recomendar el uso concomitante con un diurético (por ejemplo, hidroclorotiazida).

Uso en niños: La experiencia del uso de losartán en niños y adolescentes (entre de 6 a 18 años de edad) es limitada, no obstante la dosis recomendada es de 25 mg al día en pacientes de 20 a 50 kg de peso, y de 50 mg al día en pacientes con >50 kg. En casos excepcionales, el médico pudiera recomendar hasta un máximo permisible de 100 mg al día. No se recomienda el uso de losartán en niños menores de 6 años de edad (fundamentalmente por falta de información relativa a su seguridad), ni en niños con insuficiencia hepática.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, con proteinuria $\geq 0,5$ g/día: 50 mg al día; al mes la dosis puede incrementarse hasta 100 mg al día en base a la respuesta en relación a la presión sanguínea.

Reducción de riesgo de fallo cardíaco y apoplejía: 12,5 mg al día, con incrementos controlados a la semana (de 25 mg al día, 50 mg al día y 100 mg al día) según tolerancia del paciente.

Ancianos: 25 mg al día.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Uso concomitante con:

Otros antihipertensivos (antidepresivos tricíclicos, antidepresivos, antisicóticos, baclofeno, amifostina): pueden incrementar peligrosamente el efecto hipotensor.

Fluconazol (inhibidor de la CYP2C9): hace que disminuya la exposición a la acción del metabolito activo E-3174 en un 50%.

Medicamentos que retienen el potasio: pueden incrementar el potasio sérico.

Litio: se incrementan las concentraciones séricas de litio.

NSAIDs: se atenúa el efecto antihipertensivo.

Inhibidores ECA (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril) (doble bloqueo): se incrementa peligrosamente el efecto hipotensor.

Uso en Embarazo y lactancia:

Este medicamento no debe ser usado durante el embarazo, tampoco durante la lactancia materna.

Se determinó que no debe usarse losartán durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo porque inducen feto toxicidad. Sobre el uso de Losartán en el primer trimestre existen serias dudas por riesgo de teratogénesis. No debe usarse durante la lactancia materna porque puede inducir hipotensión en el recién nacido.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Algunas reacciones adversas que se pueden presentar de forma frecuente, como fatiga y dolor de cabeza, pueden disminuir la capacidad de concentración o de reacción a las dosis recomendadas, por lo que se debe informar al paciente que no opere maquinaria compleja si presenta tales reacciones.

Sobredosis:

Los síntomas más visibles de una sobredosis con losartán son la hipotensión pronunciada y la taquicardia. Puede ocurrir bradicardia (descenso de la frecuencia cardíaca) a partir de la estimulación parasimpática (vagal).

En caso de sobredosis, debe establecerse un tratamiento de soporte. Las medidas de soporte dependerán del tiempo de ingestión del medicamento y de la severidad de los síntomas. Debe dársele prioridad al restablecimiento del sistema circulatorio, que sería el más afectado. El carbón activado por vía oral puede ayudar. Ni el losartán ni su metabolito activo son eliminados por diálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Losartán es un antagonista de los receptores de angiotensina-II (A-II) con actividad antihipertensiva debido principalmente al bloqueo selectivo de receptores AT₁. Es usado en el manejo de la hipertensión, particularmente en pacientes que desarrollan tos con los inhibidores ACE. También ha sido usado en el manejo de la nefropatía diabética y el infarto del miocardio.

El Sistema Renina-Angiotensina (RAS) o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) es un sistema hormonal que ayuda a regular la presión sanguínea y el volumen extracelular

corporal. La Renina es secretada por las células granulares del aparato yuxtaglomerular, localizado en el túbulo contorneado distal de las nefronas renales. Esta enzima cataliza la conversión de Angiotensinógeno (proteína secretada en el hígado) en Angiotensina-I que, por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA, secretada por las células endoteliales de los pulmones fundamentalmente, y de los riñones), se convierte en Angiotensina-II (A-II). Uno de los efectos de la A-II es la liberación de Aldosterona, una hormona producida por la sección externa de la zona glomerular de la corteza adrenal en la glándula suprarrenal, la cual actúa en la conservación del sodio, secretando potasio e incrementando la presión sanguínea.

En estudios in vitro e in vivo, el Losartán y su metabolito activo (el ácido carboxílico E-3174) inhibieron la actividad de la A-II. Sin embargo, no parecen haber actuado de forma antagónica sobre otras importantes hormonas que intervienen en la regulación cardiovascular.

Losartán es administrado por vía oral en su forma de sal potásica. El efecto hipotensor máximo se alcanza al cabo de 3 a 6 semanas después del inicio del tratamiento.

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

Losartán es fácilmente absorbido a partir del tracto gastrointestinal después de una administración oral, pero sufre un sustancial metabolismo de primer paso, resultando en una biodisponibilidad sistémica de un 33%. Parte del losartán es metabolizado a un metabolito activo (el ácido carboxílico E-3174), el cual posee mayor actividad farmacológica que el propio losartán; también es metabolizado a otros metabolitos, los cuales no poseen esa actividad. El metabolismo es mediado por el citocromo P450, enzimas hepáticas CYP2C9 y CYP3A4.

Después de una dosis oral, las concentraciones plasmáticas pico del Losartán y del metabolito activo E-3174 se alcanzan al cabo de 1 hora (para el Losartán) y al cabo de 4 horas (para el E-3174). La unión de ambos a las proteínas plasmáticas es de un 98%. El volumen de distribución del losartán es 34 litros.

Losartán es excretado en la orina y en las heces en forma no alterada y en forma de metabolitos (renal: 13 – 25 %; biliar: 50 – 60%). La vida media de eliminación se comporta de esta manera: de 1,5 a 2,5 horas (para el losartán) y de 3 a 9 horas (para el E-3174). La Farmacocinética del losartán y del E-3174 se comporta de manera lineal con la dosis oral de Losartán Potásico 200 mg.

El aclaramiento plasmático del losartán y del E-3174 es de 600 ml/min y 50 ml/min, respectivamente.

El aclaramiento renal del losartán y del E-3174 es de 74 ml/min y 26 ml/min, respectivamente.

Poblaciones especiales:

En pacientes ancianos hipertensos, las concentraciones plasmáticas de losartán y de E-3174 no difieren esencialmente de las halladas en pacientes hipertensos jóvenes.

En pacientes hipertensos del sexo femenino, los niveles plasmáticos de losartán resultaron hasta dos veces más elevados, en comparación con dichos niveles en pacientes hipertensos del sexo masculino, pero los niveles del E-3174 resultaron ser parecidos. En pacientes con cirrosis inducida por consumo de alcohol, estos niveles plasmáticos resultaron ser 5 y 1,7 veces mayores que los hallados en voluntarios jóvenes.

Las concentraciones plasmáticas de losartán no se alteraron en pacientes con aclaramiento creatinina por encima de 10 ml/minuto. En comparación con pacientes sanos, la AUC para losartán es 2 veces más alta en pacientes en hemodiálisis. Las concentraciones plasmáticas del E-3174 no resultaron alteradas en pacientes con insuficiencia renal o pacientes en hemodiálisis. Ni el losartán ni el E-3174 pueden ser removidos por hemodiálisis.

La farmacocinética del losartán ha sido estudiada en niños y adolescentes con hipertensión (después de tomar dosis de 0,54 a 0,77 mg/kg de losartán). Los resultados mostraron la presencia del metabolito activo en todos los grupos de edad estudiados (a partir de un mes de nacido). La exposición de los más jóvenes fue más alta.

Toxicología:

Losartán potásico no resultó ser cancerígeno cuando se administró a ratas y ratones, en la dosis máxima tolerada (270 mg/kg/día en ratas; 200 mg/kg/día en ratones) durante 105 y 92 semanas, respectivamente, aunque en las hembras hubo una ligera incidencia de adenoma pancreático.

Losartán potásico no resultó ser positivo en la prueba de mutagénesis. El E-3174 tampoco mostró actividad mutagénica.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 24 de febrero de 2016.