

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LOSARTÁN POTÁSICO
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 10 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A. PANAMÁ. REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., MEHSANA, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-023-C09
Fecha de Inscripción:	13 de febrero de 2017.
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Losartán potásico	50,0 mg
Plazo de validez:	24 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C.
Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

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

Tratamiento de enfermedad renal en pacientes adultos con hipertensión y en diabetes mellitus tipo 2 con proteinuria > 0.5 g/día como parte de un tratamiento antihipertensivo.

Tratamiento de fallo cardíaco crónico en pacientes adultos cuando el tratamiento con inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE) ya no se considera adecuado debido a incompatibilidad, especialmente tos, o contraindicación. Los pacientes con fallo cardíaco que se hayan estabilizado con un inhibidor ACE no deben cambiar a losartán. Los pacientes deben tener una fracción de eyección ventricular izquierda < 40% y deben estar clínicamente estables y con un régimen de tratamiento establecido para fallo cardíaco crónico.

Reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda documentada por ECG.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de la formulación. 2do. y 3er. trimestres del embarazo.

Deficiencia hepática severa.

El uso concomitante de losartán con productos que contengan aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o deficiencia renal (GFR < 60 ml/min/1.73 m²)

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipersensibilidad

Angioedema. Los pacientes con antecedentes de angioedema (inflamación de la cara, labios, garganta y/o lengua) deben monitorearse estrechamente.

Hipotensión y Desequilibrio Hidro/Electrolítico

Puede ocurrir hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis y después del incremento de la dosis, en pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular y/o sodio por una vigorosa terapia con diurético, restricción de la sal en la dieta, diarrea o vómito. Estas condiciones deben corregirse antes de la administración de losartán o usar una dosis inicial baja. Esto también se aplica a niños de 6 a 18 años de edad.

Desequilibrios electrolíticos

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con deficiencia renal, con o sin diabetes, y deben ser controlados. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con losartán que en el grupo placebo. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de potasio así como los valores del aclaramiento de la creatinina deben monitorearse estrechamente, especialmente en pacientes con fallo renal y aclaramiento de la creatinina entre 30-50 ml/min.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal conteniendo potasio no se recomiendan con losartán.

Deficiencia Hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deficiencia hepática. No hay experiencia terapéutica con losartán en pacientes con deficiencia hepática severa. Losartán no se recomienda en niños con deficiencia hepática.

Deficiencia Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, en sujetos susceptibles se han reportado cambios en la función renal, incluyendo fallo renal (en particular en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca severa o disfunción renal pre-existente). Como con otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han reportado incrementos en la urea sanguínea y en la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón único; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al discontinuar la terapia. Losartán debe usarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón único.

Uso en pacientes pediátricos con deficiencia renal

Losartán no se recomienda en niños con índice de filtración glomerular $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ya que no hay datos disponibles.

La función renal debe monitorearse regularmente durante el tratamiento con losartán ya que puede deteriorarse. Esto se aplica particularmente cuando losartán se administra en presencia de otras condiciones (fiebre, deshidratación) con posibilidades de deteriorar la función renal.

El uso concomitante de losartán e inhibidores de ACE ha demostrado que deteriora la función renal. Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Trasplante Renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante de riñón reciente.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de losartán.

Enfermedad cardíaca coronaria y enfermedad cerebrovascular

Como cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con enfermedad isquémica cardiovascular y cerebrovascular pudiera dar lugar a infarto del miocardio o apoplejía.

Fallo cardíaco

En pacientes con fallo cardíaco con o sin deficiencia renal - como con otros productos medicinales que actúan en el sistema renina-angiotensina - hay riesgo de hipotensión arterial severa y deficiencia renal (a menudo aguda). No hay suficiente experiencia terapéutica con losartán en pacientes con fallo cardíaco y deficiencia renal severa concomitante, en pacientes con fallo cardíaco severo (NYHA clase IV) así como en pacientes con fallo cardíaco y arritmias cardíacas sintomáticas con peligro para la vida. Por lo tanto, losartán debe usarse con precaución en este grupo de pacientes. La combinación de losartán con un betabloqueador debe usarse con precaución.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica

Como con otros vasodilatadores, se indica especial precaución en pacientes que sufren de estenosis aórtica o mitral o de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

Embarazo

Losartán no debe iniciarse durante el embarazo. A pesar de que se considere esencial la terapia continua con losartán, los pacientes que planifiquen embarazarse deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad de uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo el tratamiento con losartán debe interrumpirse inmediatamente y, si fuera apropiado, iniciar una terapia alternativa.

Otras advertencias y precauciones

Como se observa con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, losartán y los otros inhibidores de angiotensina son aparentemente menos efectivos en disminuir la presión sanguínea en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente debido a la elevada prevalencia de estados de renina bajos en la población negra hipertensa.

Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona RAAS)

Existe evidencia que el uso concomitante de los inhibidores-ACE, bloqueadores del receptor angiotensina II o aliskireno incrementan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminuyen la función renal (incluyendo fallo renal agudo). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo doble de RAAS a través del uso combinado de inhibidores-ACE, bloqueadores del receptor angiotensina II o aliskireno.

Si la terapia de bloqueo doble se considera absolutamente necesaria, esta sólo debe ocurrir bajo la supervisión de un especialista y con un monitoreo estrecho frecuente de la función renal, electrolitos y presión sanguínea. Los inhibidores-ACE y bloqueadores del receptor angiotensina II no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Efectos indeseables:

Usualmente los efectos colaterales han sido leves y pasajeros y no han hecho necesario suspender el tratamiento. En los ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto colateral reportado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en 1% o más de los pacientes tratados.

Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos de 1% de los pacientes.

Hubo raros casos de erupción cutánea, aunque en los ensayos clínicos controlados su incidencia fue menor que con el placebo.

En esos ensayos clínicos controlados, doble ciego, en pacientes con hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 1% o más de los pacientes tratados con losartán, relacionadas o no con el medicamento.

Posología y método de administración:

Hipertensión.

La dosis inicial usual y de mantenimiento es 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 la terapia. Algunos pacientes pueden recibir un beneficio adicional incrementando la dosis a 100 mg una vez al día (en la mañana).

Losartán puede administrarse con otros agentes antihipertensivos, especialmente con diuréticos (ej. hidroclorotiazida).

Pacientes diabéticos tipo II hipertensos con proteinuria > 0.5 g/día.

La dosis inicial usual es 50 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 100 mg una vez al día en base a la respuesta de la presión sanguínea a partir de un mes hacia delante después del inicio de la terapia. Losartán puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (ej. diuréticos, bloqueadores de los canales de cálcico, alfa o beta-bloqueadores y agentes de acción central) así como con insulina u otros agentes hipoglucémicos comúnmente utilizados (ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de glucosidasa).

Fallo Cardíaco

La dosis inicial usual en pacientes con fallo cardíaco es 12.5 mg una vez al día. Generalmente la dosis debe ajustarse a intervalos semanales (o sea, 12.5 mg diarios, 25 mg diarios, 50 mg diarios, 100 mg diarios, hasta una dosis máxima de 150 mg una vez al día) según sea tolerado por el paciente.

Reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda documentada por ECG.

La dosis inicial usual es 50 mg de losartán una vez al día. Debe añadirse una dosis baja de hidroclorotiazida y/o la dosis de losartán incrementarse a 100 mg una vez al día en base a la respuesta de la presión sanguínea.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes con disminución del volumen intravascular:

Para pacientes con disminución del volumen intravascular (ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), debe considerarse una dosis inicial de 25 mg una vez al día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis:

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática debe considerarse una dosis baja. No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica

6 meses – menos de 6 años

La seguridad y eficacia en niños de 6 meses a menos de 6 años de edad no se ha establecido. Por los datos disponibles actuales no pueden hacerse recomendaciones en la posología.

6 años a 18 años

Para pacientes que pueden tragar las tabletas, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día en pacientes >20 a <50 kg. (En casos excepcionales la dosis puede incrementarse a un máximo de 50 mg una vez al día). La dosificación puede ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión sanguínea.

En pacientes >50 kg, la dosis usual es 50 mg una vez al día. En casos excepcionales la dosis puede ajustarse a un máximo de 100 mg una vez al día. Dosis por encima de 1.4 mg/kg (o en exceso de 100 mg) diarios no se han estudiado en pacientes pediátricos.

No se recomienda el uso de losartán en niños por debajo de 6 años de edad, debido a que los datos disponibles son limitados en este grupo de pacientes.

No se recomienda en niños con velocidad de filtración glomerular < 30 ml/min/1.73 m², ya que no hay datos disponibles. Losartán tampoco se recomienda en niños con insuficiencia hepática.

Aunque se han hecho consideraciones sobre iniciar la terapia con 25 mg en pacientes por encima de 75 años de edad, generalmente no son necesarios ajustes de dosis en los ancianos.

Método de administración

Las tabletas de losartán deben tragarse con un vaso de agua. Losartán puede administrarse solo o con alimentos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Otros agentes antihipertensivos pueden incrementar la acción hipotensora del losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como una reacción adversa (como los antidepresivos tricíclicos, antisicóticos, baclofeno y amifostina) pueden incrementar el riesgo de hipotensión.

Losartán es metabolizado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 al metabolito activo carboxi-ácido. En un ensayo clínico se encontró que el fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo en aproximadamente 50%. Se encontró que el tratamiento concomitante de losartán con rifampicina (inductor del metabolismo de enzimas) da una reducción del 40% de la concentración del metabolito activo en el plasma. La relevancia clínica de este efecto se desconoce. No se encontró diferencia en la exposición con el tratamiento concomitante con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Como con otros productos medicinales que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros productos medicinales que retienen potasio (por ej. diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden incrementar los niveles de potasio (ej. heparina), suplementos de potasio o sales sustitutas conteniendo potasio, pueden dar lugar a incremento de potasio sérico. No es conveniente la coadministración.

Se han reportado incrementos reversibles en las concentraciones de litio en suero y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores ACE. También se han reportado casos muy raros con antagonistas del receptor angiotensina II. La coadministración de litio y losartán debe realizarse con precaución. Si esta combinación fuera esencial se recomienda el monitoreo de los niveles de litio en suero durante su uso concomitante. Cuando se administren antagonistas de angiotensina II simultáneamente con AINEs (por ej. inhibidores selectivos COX-2, ácido acetil salicílico a dosis antiinflamatorias y AINEs no selectivos), puede ocurrir atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un incremento del riesgo o empeoramiento de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo y un incremento del potasio sérico, especialmente en pacientes con función renal pobre preexistente. La combinación debe administrarse con precaución especialmente en ancianos. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y considerar el monitoreo de la función renal después de iniciar la terapia concomitante y periódicamente después. Los datos clínicos han demostrado que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) a través del uso combinado de inhibidores-ACE, bloqueadores del receptor angiotensina II o aliskireno, está asociado con una frecuencia más alta de eventos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo) comparado con el uso de un solo agente de efecto RAAS.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

El uso de losartán no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo. El uso de losartán está contraindicado durante el 2do. y 3er. Trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica relacionada con el riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores ACE durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante, no puede excluirse un pequeño incremento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados en el riesgo con Inhibidores de los Receptores de Angiotensina II (AIIRAs), pueden existir riesgos similares para esta clase de productos medicinales. Similar risks may exist for this class of medicinal products. A no ser que la terapia continua con AIIRA se considere esencial, los pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, el tratamiento con losartán debe interrumpirse inmediatamente y, si fuera apropiado, debe iniciarse la terapia alternativa. Se conoce que la exposición a la terapia AIIRA durante los trimestres segundo y tercero induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retardo de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión hiperpotasemia).

Si ha ocurrido exposición al losartán a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda chequeo ultrasónico de la función renal y craneal.

Los infantes cuyas madres hayan tomado losartán deben observarse estrechamente para hipotensión.

Lactancia

Debido a que no existe información disponible relacionada con el uso de losartán durante la lactancia éste no se recomienda, siendo preferible tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente cuando se amamanta un recién nacido o un infante pretérmino.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, al conducir vehículos o manejar maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos o somnolencia con el tratamiento antihipertensivo, en particular durante el inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis.

Sobredosis:

Síntomas de intoxicación

Los datos disponibles en relación con una sobredosis en humanos son limitados. La manifestación más probable de una sobredosis deben ser hipotensión y taquicardia. Puede ocurrir bradicardia a partir de estimulación parasimpática (vagal).

Tratamiento de la intoxicación

Si ocurre hipotensión sintomática debe establecerse tratamiento de soporte. Las medidas dependen del tiempo de administración del producto medicinal y de la clase y severidad de los síntomas.

Se debe dar prioridad a la estabilización del sistema cardiovascular. Después del consumo oral se indica una dosis suficiente de carbón activado. Después debe realizarse un monitoreo estrecho de los parámetros vitales. Los parámetros vitales deben corregirse si fuera necesario.

Ni el losartán ni sus metabolitos activos pueden eliminarse por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

La angiotensina II (un potente vasoconstrictor), es la hormona activa principal del sistema renina-angiotensina y un factor determinante de la fisiopatología de la hipertensión. Se une a los receptores AT1 e induce acciones biológicas importantes, como vasoconstricción y liberación de aldosterona. También estimula la proliferación de las células musculares lisas.

El losartán, compuesto sintético potente, se une selectivamente a los receptores AT1, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones de importancia fisiológica de la angiotensina II, independientemente del origen o de la vía de síntesis de ésta.

El losartán se une selectivamente a los receptores AT1, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. Por consiguiente, el losartán no tiene efectos que no se relacionen directamente con el bloqueo de los receptores AT1, como la potenciación de los efectos mediados por la bradicinina o la generación de edema.

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

Absorción: El losartán administrado por vía oral se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso formando un metabolito ácido carboxílico activo y metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica del losartán administrado oralmente es de 33% aproximadamente. Alcanza concentraciones máximas plasmáticas en 1 hora, y su metabolito activo en 3-4 horas. Cuando se administró losartán con alimentos, su concentración plasmática no sufre cambios significativos clínicamente.

Distribución: Losartán y su metabolito activo se unen a proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina, aproximadamente en 99% o más. El volumen de distribución es de: 34 litros. Los estudios en ratas indican que el losartán atraviesa poco o nada la barrera hematoencefálica.

Metabolismo: Alrededor de 14% de una dosis intravenosa u oral de losartán es convertida en su metabolito activo. Tras la administración oral o intravenosa de losartán potásico en 1% aproximadamente de los sujetos estudiados, la conversión de losartán en su metabolito activo fue mínima. Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos.

Eliminación: La depuración plasmática del losartán es de aproximadamente 600 ml/min, de su metabolito activo es de: unos 50 ml/min. Sus depuraciones renales son, respectivamente, de 74 ml/min y 26 ml/min. Aproximadamente, 4% de una dosis de losartán administrada por vía oral es excretada sin cambio con la orina y 6% en forma de su metabolito activo. Con las dosis orales de losartán de hasta 200 mg, la farmacocinética del losartán y de su metabolito activo es lineal.

Tras su administración por vía oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo van disminuyendo de manera poliexponencial, con una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y de 6 a 9 horas, respectivamente.

Durante la administración de 100 mg una vez al día ni el losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

El losartán y sus metabolitos se eliminan principalmente por las vías biliar y urinaria. En el hombre, después de una dosis oral de losartán alrededor de 35% se recupera de la orina y 58% de las heces.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 13 de febrero de 2017.