

LOSARTAN PFIZER
LOSARTAN POTASICO
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

	LOSARTAN PFIZER 50	LOSARTAN PFIZER 100
Losartan potásico	50,00 mg	100,00 mg
Celulosa microcristalina	75,00 mg	150,00 mg
Lactosa monohidrato	13,00 mg	26,00 mg
Almidón glicolato de sodio	10,50 mg	21,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg	3,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,60 mg	7,20 mg
Polietilenglicol 6000	0,36 mg	0,72 mg
Dióxido de titanio	0,54 mg	1,08 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Losartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina II con acción terapéutica antihipertensiva y vasodilatadora. Código ATC: C09C A01.

INDICACIONES

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

Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes adultos con hipertensión y diabetes tipo II con proteinuria > 0,5 g/día como parte del tratamiento antihipertensivo.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en pacientes adultos, cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) no se considera adecuado debido a incompatibilidad, especialmente tos, o contraindicación. Los pacientes con insuficiencia cardíaca que han sido estabilizados con un inhibidor de la ECA no deben cambiar a losartan. Los pacientes deben tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%, deben estar clínicamente estabilizados y en un régimen de tratamiento establecido para la insuficiencia cardíaca.

Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos adultos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante electrocardiograma.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

Losartan es un antagonista sintético de los receptores de la angiotensina II, activo por vía oral. La angiotensina II es la principal hormona activa del sistema renina - angiotensina, con un potente efecto vasoconstrictor y con participación importante en la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une a los receptores AT1 que se encuentran en muchos tejidos, entre ellos el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal y produce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. Tanto losartan como su metabolito activo carboxiácido bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II. Losartan no tiene efecto agonista ni bloquea otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, losartan no inhiben la ECA (quinasa II), por lo que no produce potenciación de los efectos indeseables mediados por la bradicinina. Durante la administración de losartan, la supresión de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y, secundariamente, un aumento de la angiotensina II del plasma, sin modificar el efecto antihipertensivo. Tanto losartan como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor AT1 que por el receptor AT2. El metabolito activo es 10 a 40 veces más activo que losartan sobre la base de la relación peso - peso.

Farmacocinética:

Losartan se absorbe bien luego de la administración oral y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, carboxiácido, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartan es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones máximas medias de losartan y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1 hora y de 3 a 4 horas, respectivamente. Tanto losartan como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en más del 99%. El volumen de distribución de losartan es de 34 litros. Alrededor del 14% de la dosis de losartan administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo, que constituye, junto con la droga madre, la mayor parte de la radiactividad circulante en plasma luego de administrar losartan marcado. Se ha informado una transformación mínima de losartan en un metabolito activo en cerca del uno por ciento de los sujetos estudiados.

Se ha informado que el clearance plasmático de losartan y de su metabolito activo es de alrededor de 600 y 50 ml/min, respectivamente y que el clearance renal es de 74 y 26 ml/min, respectivamente.

Cuando se administra losartan por vía oral, alrededor del 4% de la dosis se elimina sin modificar en la orina y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de losartan y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartan potásico de hasta 200 mg.

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

En el hombre, tras una dosis oral / intravenosa de losartan marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 35% - 43% de la radiactividad se recupera en la orina y el 58% - 50% en las heces.

Poblaciones especiales:

No se observaron diferencias relacionadas con la edad en las concentraciones plasmáticas de losartan y su metabolito activo. En mujeres hipertensas, las concentraciones plasmáticas de losartan fueron hasta 2 veces mayores que en los varones hipertensos, sin observarse diferencias en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo.

Se ha informado que las concentraciones plasmáticas de losartan no se modifican en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 10 ml/min. En comparación con pacientes con función renal normal, el AUC de losartan 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 losartan ni su metabolito activo pueden ser eliminados por hemodiálisis.

En pacientes con cirrosis alcohólica leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartan y de su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que las observadas en individuos varones sanos.

En los niños se ha informado que el metabolito activo se forma a partir de losartan en todos los grupos de edades. Los resultados mostraron parámetros farmacocinéticos de losartan prácticamente similares en lactantes, niños pequeños, niños en edad pre-escolar, niños en edad escolar y adolescentes. Los parámetros farmacocinéticos del metabolito difirieron ampliamente entre los distintos grupos de edad. La comparación entre los niños en edad pre-escolar y los adolescentes arrojó diferencias estadísticamente significativas. La exposición en lactantes y niños pequeños fue comparativamente alta.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión arterial

Adultos: 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 a 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).

Losartan puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (por ejemplo hidroclorotiazida).

Niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad: Los datos farmacocinéticos y relativos a la eficacia y seguridad de losartan en el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes de entre 6 y 18 años son limitados.

En aquellos pacientes que puedan tragar comprimidos, con peso corporal >20 kg y <50 kg, la dosis recomendada es 25 mg una vez al día. En casos excepcionales se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 50 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse según la respuesta de la presión arterial.

En niños y adolescentes de más de 50 kg de peso corporal, 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) administradas una vez al día.

No se recomienda el uso de losartan: en niños menores de 6 años de edad, en niños con clearance de creatinina < 30 ml/min/1,73 m², ni en niños con insuficiencia hepática.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo II con proteinuria >0,5 g/día: La dosis inicial habitual es de 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. Losartan puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos (por ejemplo diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta adrenérgicos y fármacos de acción central), así como con insulina y otros fármacos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (por ejemplo sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Insuficiencia cardíaca

La dosis inicial habitual de losartan en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. Generalmente, la dosis debe aumentarse a intervalos semanales (por ejemplo 12,5 mg/día, 25 mg/día, 50 mg/día, 100 mg/día, hasta una dosis máxima de 150 mg una vez 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 inicial habitual es de 50 mg 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 losartan hasta 100 mg una vez al día.

Poblaciones especiales:

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular: En pacientes con depleción del volumen intravascular (por ejemplo pacientes 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 en pacientes en hemodiálisis: No es necesario realizar ajustes de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en diálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: En los casos leves a moderados debe considerarse el uso de una dosis menor. Losartan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes de edad avanzada: Normalmente no es necesario realizar ajuste de la dosis. Sin embargo, en los pacientes mayores de 75 años, deberá evaluarse la posibilidad de emplear una dosis inicial de 25 mg una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Lactancia. Insuficiencia hepática grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes con antecedentes de angioedema (edema facial, de labios, garganta y / o lengua).

En los 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 losartan, o bien se utilizará una dosis inicial más baja. Estas advertencias también son de aplicación en los niños y adolescentes de 6 a 18 años.

Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes y deberán ser solucionadas antes de iniciar el tratamiento.

Se ha informado que los pacientes con diabetes tipo II y nefropatía, presentan mayor incidencia de hiperpotasemia con losartan que con placebo. Por lo tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores del clearance de creatinina, especialmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca y un clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de losartan con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio. Se ha informado que las concentraciones plasmáticas de losartan presentan un aumento importante en pacientes cirróticos. Por tal motivo debe considerarse el uso de una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. Losartan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso de losartan en niños con insuficiencia hepática.

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 cardíaca grave o con disfunción renal pre-existente. Como sucede 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. Losartan debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón. Se recomienda no usar losartan en niños que posean un índice de filtración glomerular $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Se recomienda control regularmente la función renal durante el tratamiento con losartan. Esto es especialmente relevante cuando se administra a pacientes que presentan otras enfermedades (fiebre, deshidratación) que pueden afectar a la función renal.

El uso concomitante de losartan e inhibidores de la ECA no está recomendado ya que se ha demostrado que altera la función renal.

No hay experiencia con losartan en pacientes con trasplante renal reciente. Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. No está recomendado el uso de losartan en estos pacientes.

Como sucede con todos los antihipertensivos, 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. En pacientes con insuficiencia cardíaca, 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 losartan en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), ni en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tal motivo, losartan debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes. La asociación de losartan con betabloqueantes debe usarse con precaución.

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

Se ha observado que losartan y otros antagonistas de la angiotensina, al igual que los inhibidores de la ECA, son aparentemente menos eficaces como antihipertensivos en pacientes de raza negra.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa no deben tomar este medicamento.

EMBARAZO

No se debe iniciar el tratamiento con losartan durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con losartan se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo del que se conozca su perfil de seguridad durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartan

debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo. No se recomienda el uso de losartan durante el primer trimestre del embarazo. 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 relativos al riesgo con inhibidores de los receptores de la angiotensina II, los riesgos pueden ser similares. El uso de losartan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo está contraindicado. Se sabe que la exposición a losartan 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 se produjo exposición a losartan a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda explorar la función renal y el cráneo por ecografía. Se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con losartan por si se produjera hipotensión.

LACTANCIA

Se desconoce si losartan se elimina en la leche humana. Sin embargo, losartan se excreta en la leche de ratas lactantes. Losartan está contraindicado durante la lactancia debido a que existe la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Otros antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartan. También puede aumentar el riesgo de hipotensión el uso concomitante de losartan con medicamentos que pueden disminuir la presión arterial como efecto adverso (antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina).

Losartan se metaboliza principalmente por el citocromo P450 CYP2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. Se ha informado que el fluconazol (inhibidor del CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50% y que el tratamiento concomitante con losartan y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produjo una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición cuando se administró losartan en combinación con fluvastatina (inhibidor débil del CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con medicamentos que retienen potasio (por ejemplo diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (por ejemplo 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 informado casos de aumentos reversibles de las concentraciones plasmáticas de litio y toxicidad cuando se administró litio junto con inhibidores de la ECA. También se han informado casos muy raros con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La administración conjunta de litio y losartan 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 antiinflamatorios no esteroides (AINEs), por ejemplo: 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 aumentar el 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 pre-existente. 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.

Efectos en la conducción y uso de maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al igual que con muchos otros medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial, el losartan puede causar mareos o somnolencia en algunas personas. Si usted siente mareos o somnolencia, principalmente durante el inicio del tratamiento o cuando se incrementa la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa informada con mayor frecuencia fue mareos. Las reacciones adversas enumeradas a continuación fueron informadas en pacientes con hipertensión arterial esencial, insuficiencia cardíaca crónica o hipertensión y diabetes tipo II con alteración renal:

Del sistema nervioso: *Frecuentes:* mareos, vértigo. *Poco frecuentes:* somnolencia, cefalea, trastornos del sueño. *Raras:* parestesia.

Cardiovasculares: *Frecuentes:* hipotensión. *Poco frecuentes:* palpitaciones, angina de pecho hipotensión sintomática (especialmente en pacientes con depleción de volumen intravascular, por ejemplo pacientes con insuficiencia cardíaca grave o tratamiento con dosis altas de diuréticos), efectos ortostáticos relacionados con la dosis. *Raras:* síncope, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular.

Respiratorias y torácicas: *Poco frecuentes:* disnea.

Gastrointestinales: *Poco frecuentes:* dolor abdominal, estreñimiento crónico, diarrea, náuseas, vómitos.

De la piel y los tejidos blandos: *Poco frecuentes:* urticaria, prurito, erupción cutánea.

Generales: *Frecuentes:* astenia, fatiga. *Poco frecuentes:* edema. *Frecuencia desconocida:* dolor de espalda, síntomas gripales.

Renales y urinarias: *Frecuentes:* deterioro renal, falla renal. *Frecuencia desconocida:* infecciones del tracto urinario.

Pruebas de laboratorio: *Frecuentes:* aumento del potasio sérico, hipoglucemia. *Poco frecuentes:* aumento de la urea y la creatinina plasmática. *Raras:* aumento de la ALT que, por lo general, se resolvió al suspender el tratamiento.

En fase de comercialización se han informado las siguientes reacciones adversas generalmente raras o sin mencionar la frecuencia: anemia, trombocitopenia. Reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo edema de laringe y glotis con obstrucción de la vía respiratoria y / o hinchazón de la cara, labios, faringe y / o lengua, en algunos de estos pacientes, existían antecedentes previos de angioedema con otros medicamentos incluidos los inhibidores de la ECA, vasculitis, incluyendo púrpura de Schönlein-Henoch, urticaria, prurito, erupción cutánea. Fotosensibilidad. Migraña. Tos. Diarrea. Tinnitus. Malestar general. Hepatitis, trastornos de la función hepática. Mialgia, artralgia. Disfunción eréctil/impotencia. Depresión. Hiponatremia. Cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes de riesgo, que pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos parece ser similar al observado en pacientes adultos. Los datos disponibles en la población pediátrica son limitados.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: hasta ahora no se dispone de experiencia de sobredosis en humanos. Los síntomas más probables, dependiendo del grado de sobredosis, son hipotensión, taquicardia y posiblemente bradicardia.

Tratamiento: tratamiento de soporte en caso de producirse hipotensión ortostática. Debe darse prioridad a la estabilización del sistema cardiovascular. Después de la ingestión oral, está indicada la administración de una dosis suficiente de carbón activado. Realizar un seguimiento cuidadosos de los signos vitales que deben corregirse si fuera necesario.

Ni losartan ni su metabolito activo pueden eliminarse mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, a temperatura menor a 25° C.

PRESENTACIÓN

Envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.323

PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Fecha última revisión: Diciembre 2013

LPD: 28/Octubre/2013

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000