

# LOSARTÁN LIF

## Losartán Potásico 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
<b>Expendio Bajo Receta Archivada</b>
<span></span>
<b>FÓRMULA UNITARIA</b>
Cada comprimido contiene 50,0 mg de losartán potásico.
Excipientes: Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección <i>“Datos Farmacéuticos”</i> .
<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>
Los comprimidos recubiertos con película son redondos de color blanco.
<b>ACCIÓN TERAPÉUTICA</b>
Antagonista de los receptores de la angiotensina II. Antihipertensivo. Vasodilatador.
<b>DATOS CLÍNICOS</b>
<b>Indicaciones propuestas</b>
<span>►</span> Tratamiento de la hipertensión esencia.
<span>►</span> Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 con proteinuria ≥0,5 g/día como parte del tratamiento antihipertensivo (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).
<span>►</span> Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (en pacientes ≥ 60 años), 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 cardiaca que han sido estabilizados con un inhibidor de la ECA no deben cambiar a losartán. Los pacientes deben tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤40% y deben estar clínicamente estabilizados y en un régimen de tratamiento establecido para la insuficiencia cardiaca.
<span>►</span> Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante electrocardiograma.

**Posología y forma de administración**

Los comprimidos de losartán deben tragarse con un vaso de agua.

Losartán puede administrarse con o sin alimentos.

***Hipertensión***

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

Losartán puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida) (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

***Hipertensión pediátrica***

Existen datos limitados relativos a la eficacia y seguridad de losartán para el tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años (ver sección 5.1). Los datos de farmacocinética disponibles en niños hipertensos mayores de un mes de edad también son limitados (ver sección 5.2). En aquellos pacientes que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es 25 mg una vez al día en pacientes de >20 a <50 kg. En casos excepcionales, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 50 mg una vez al día. La dosis se ajustará en función de la respuesta de la presión arterial. En pacientes de más de 50 kg, la dosis habitual es de 50 mg una vez al día. En casos excepcionales, se puede ajustar la dosis hasta un máximo de 100 mg una vez al día. En pacientes pediátricos no se han estudiado dosis mayores de 1,4 mg/kg (o superiores a 100 mg) administradas una vez al día.

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

Asimismo, no se recomienda su uso en niños con índice de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m2 debido a la ausencia de datos (ver también sección 4.4). Tampoco se recomienda losartán en niños con insuficiencia hepática (ver también sección 4.4).

***Pacientes hipertensos con diabetes tipo II con proteinuria ≥ 0,5 mg/día***

La dosis habitual de inicio es 50 mg una vez al día. Al mes de haber iniciado el tratamiento con losartán la dosis puede aumentarse hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos (p. ej, diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y fármacos de acción central) (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1), así como con insulina y otros fármacos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

***Insuficiencia cardíaca***

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

***Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular.***

En pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), debe considerarse una dosis inicial de 25 mg una vez al día (ver sección 4.4).

***Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis:***

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes sometidos a diálisis.

***Uso en pacientes con insuficiencia hepática:***

En aquellos pacientes con insuficiencia hepática debe considerarse el uso de una dosis menor. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

***Uso en pacientes de edad avanzada***

Normalmente no es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años deberá valorarse iniciar el tratamiento con la dosis de 25 mg.

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 6.1). Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6.).

Insuficiencia hepática grave.

El uso concomitante de Losartan LIF con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

***Hipersensibilidad***

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

***Hipotensión y alteración del equilibrio hidroelectrolítico***

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

***Alteración del equilibrio electrolítico***

Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes y deberán ser solucionadas. En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo que recibió placebo (ver sección 4.8). Por tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca y un aclaramiento de creatinina entre 30–50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementes de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

***Insuficiencia hepática***

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, debe considerarse el uso de una dosis menor en pacientes con historial de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, no se debe administrar losartán a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Losartán tampoco está recomendado en niños con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

***Insuficiencia renal***

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

***Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal***

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

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

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

***Trasplante renal***

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

***Hiperaldosteronismo primario***

De forma general los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responderán a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina–angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de comprimidos de losartán en estos pacientes.

***Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular***

Al igual que con cualquier antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica o enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

***Insuficiencia cardiaca***

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

No hay suficiente experiencia clínica con losartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardiaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, losartán debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de losartán con un bloqueante debe usarse con precaución (ver sección 5.1).

***Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva***

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

***Intolerancia hereditaria a la lactosa***

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

***Embarazo***

No se debe iniciar ningún tratamiento con un ARAII durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

***Otras advertencias y precauciones***

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

***Bloqueo dual del sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA)***

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II. (ver secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Otros antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartán. El uso concomitante de losartán con medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) pueden aumentar el riesgo de hipotensión. Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxílico.

Durante un ensayo clínico, se observó que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50%. Y se observó que el tratamiento concomitante con losartán 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 losartán en combinación con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con medicamentos que retienen potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede provocar aumentos de los niveles plasmáticos de potasio. Por tanto, la administración conjunta con estos medicamentos no es aconsejable. Se han notificado casos de aumentos reversibles de las concentraciones plasmáticas de litio y toxicidad cuando se administró lilio junto con inhibidores de la ECA. También se han notificado casos muy raros con antagonistas del receptor de la angiotensina II. La administración conjunta de litio y losartán debe realizarse con precaución. En los casos en que la administración de esta combinación se considere imprescindible se recomienda controlar los niveles plasmáticos de litio mientras dure el tratamiento concomitante. Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX–2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs no selectivos), puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede conducir a una elevación del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo y un aumento de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes con función renal reducida preexistente. Esta combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se debe vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica. Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

***Embarazo***

<div><div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div><div><div><span></span></div></div></div></div></div> <div>No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los ARAII está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).</div>
---

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento de riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con los inhibidores de los Receptores de Angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3).

Si se produce una exposición a los ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda reolizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4)

***Lactancia***

No se recomienda el uso de Losartán LIF durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la lactancia y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar maquinaria debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo pueden aparecer mareos o somnolencia, en particular al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

**Reacciones adwersas**

La frecuencia de las reacciones adwersas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca crónica, así como en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

***Hipertensión***

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial tratados con losartán, se notificaron las siguientes reacciones adversas.

***Trastornos del sistema nervioso:***

Frecuentes: mareos, vértigo

Poco frecuentes: somnolencia, cefalea, trastornos del sueño.

***Trastornos cardíacos:***

Poco frecuentes: palpitaciones, angina de pecho.

***Trastornos vasculares:***

Poco frecuentes: hipotensión sintomática (especialmente en pacientes con depleción de volumen intravascular, p. ej. pacientes con insuficiencia cardiaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos), efectos ortostáticos relacionados con la dosis, erupción cutánea.

**Trastornos gastrointestinales:**

Poco frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento crónico

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Poco frecuentes: astenia, fatiga, edema

***Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda***

En un ensayo clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, se comunicaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga

***Insuficiencia cardíaca crónica***

En un ensayo clínico controlado en pacientes con insuficiencia cardíaca, se comunicaron las siguientes reacciones adversas:

*Trastornos del sistema nervioso:*

Poco frecuentes: mareos, cefalea
Raras: parestesia

*Trastornos cardíacos:*

Raras: síncope, fibrilación atrial, accidente cerebrovascular

*Trastornos vasculares:*

Poco frecuentes: hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Poco frecuentes: disnea

*Trastornos gastrointestinales:*

Poco frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Poco frecuentes: urticaria, prurito, erupción cutánea

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Poco frecuentes: astenia/fatiga

***Hipertensión y diabetes tipo II con enfermedad renal***

En un ensayo clínico controlado en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria (estudio RENAAL, ver sección 5.1), las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el fármaco, que fueron notificadas con losartán son las siguientes:

*Trastornos del sistema nervioso:*

Frecuentes: mareos

*Trastornos vasculares:*

Frecuentes: hipotensión

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Frecuentes: astenia/fatiga

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: hipoglucemia, hiperpotasemia

Las siguientes reacciones adversas se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron losartán que en los que recibieron placebo:

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Frecuencia no conocida: anemia

*Trastornos cardíacos:*

Frecuencia no conocida: síncope, palpitaciones

*Trastornos vasculares:*

Frecuencia no conocida: hipotensión ortostática

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuencia no conocida: diarrea

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Frecuencia no conocida: dolor de espalda

*Trastornos renales y urinarios:*

Frecuencia no conocida: infecciones del tracto urinario

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Frecuencia no conocida: síntomas de tipo gripal

***Experiencia post-comercialización***

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas:

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Frecuencia no conocida: anemia, trombocitopenia

*Trastornos del sistema inmunológico:*

Raras: hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo hinchazón de la laringe y glotis que causa obstrucción de la vía aérea y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado cuando se administraron otros medicamentos incluidos los inhibidores de la ECA; vasculitis, incluyendo púrpura de Schoenlein Henoch.

*Trastornos del sistema nervioso:*

Frecuencia no conocida: migraña

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Frecuencia no conocida: tos

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuencia no conocida: diarrea

*Trastornos hepatobiliares:*

Raras: hepatitis

Frecuencia no conocida: anomalías de la función hepática

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Frecuencia no conocida: urticaria, prurito, erupción cutánea

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia

*Trastornos renales y urinarios:*

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

*Exploraciones complementarias:*

En ensayos clínicos controlados, en raras ocasiones se asociaron alteraciones clínicamente relevantes de los parámetros de laboratorio habituales con la administración de losartán en comprimidos. Las elevaciones de la ALT se produjeron de forma rara, y por lo general se resolvieron al suspender el tratamiento. En los ensayos clínicos en hipertensión, el 1,5% de los pacientes presentaba hiperpotasemia (potasio sérico >5,5 mmol/l). En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con losartán en comprimidos y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mEq/l (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con insuficiencia cardíaca, se han notificado aumentos en los niveles de urea en sangre y en los niveles plasmáticos de creatinina y potasio. 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.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas.**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**Sobredosis**

*Síntomas de intoxicación*

No se han notificado casos de sobredosis. Los síntomas más probables, dependiendo del grado de sobredosis, son hipotensión, taquicardia y posiblemente bradicardia.

*Tratamiento de la intoxicación*

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

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

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

Losartán es un antagonista oral sintético del receptor de la angiotensina II (tipo AT1). La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un determinante importante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT1 que se encuentra en muchos tejidos (p. ej. músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y produce varias e importantes acciones biológicas, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas. Losartán bloquea selectivamente el receptor AT1. In vitro e in vivo, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

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

Durante la administración de losartán, la supresión de la retroalimentación negativa que ejerce la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento en la actividad de la renina plasmática. El aumento de la actividad de la renina plasmática produce elevaciones plasmáticas de la angiotensina II. Incluso a pesar de estos aumentos, se mantiene la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II.

Tras la interrupción del tratamiento con losartán, los valores de la actividad de la renina plasmática y de angiotensina II se redujeron en 3 días hasta alcanzar el valor basal. Tanto losartán como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor AT1 que por el receptor AT2. El metabolito activo es 10–40 veces más activo que losartán basándonos en la relación peso-peso.

***Estudios de hipertensión***

En ensayos clínicos controlados, 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. La determinación de la presión arterial 24 horas después de la administración, en relación a 5– 6 horas después de la administración, demostró un descenso relativamente estable de la presión arterial en 24 horas; se mantuvo el ritmo diurno natural. 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 aumento brusco de la presión arterial (rebote). A pesar del descenso importante de la presión arterial, losartán no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia cardíaca.

Losartán es tan eficaz en hombres como en mujeres, y tanto en los hipertensos más jóvenes (menores de 65 años) como en los mayores.

**Propiedades farmacocinéticas**

***Absorción***

Tras la administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de 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.

***Distribución***

Tanto losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en ≥99%. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros.

***Biotransformación***

Alrededor del 14% de una dosis de losartán administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con 14C, 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.

***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 inalterado en la orina, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

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

Tanto la excreción biliar como la urinaria contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolitos. En el hombre, tras una dosis oral/intravenosa de losartán marcado con 14C, aproximadamente el 35%/43% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58%/50% en las heces.

***Características en los pacientes***

En pacientes hipertensos mayores, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo no son significativamente diferentes de las encontradas en pacientes hipertensos jóvenes.

En mujeres hipertensas, las concentraciones plasmáticas de losartán fueron hasta 2 veces mayores que las observadas en varones hipertensos, mientras que en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo no hubo diferencias entre hombres y mujeres.

Tras la administración oral a pacientes con cirrosis hepática inducida por el alcohol, leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que las observadas en voluntarios varones jóvenes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las concentraciones plasmáticas de losartán 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 losartán es aproximadamente 2 veces mayor en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo no se modifican en pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis.

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

Farmacocinética en pacientes pediátricos

Se ha investigado la farmacocinética de losartán en 50 pacientes pediátricos hipertensos de entre 1 mes y 16 años de edad, después de la administración oral una vez al día de aproximadamente 0,54 a 0,77 mg/kgde losartán (dosis medias).

Los resultados mostraron que el metabolito activo se forma a partir de losartán en todos los grupos de edad. Los resultados mostraron parámetros farmacocinéticos prácticamente similares de losartán después de la administración oral en lactantes y bebés, niños en edad preescolar, niños en edad escolar y adolescentes. Los parámetros farmacocinéticos del metabolito fueron, en un amplio grado, diferentes entre los grupos de edad. Al comparar a los niños en edad preescolar con los adolescentes, estas diferencias fueron estadísticamente significativas. La exposición en lactantes/bebes fue comparativamente alta.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinógeno. En estudios a dosis repetidas, la administración de losartán produjo un descenso en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en el N-urea en plasma y aumentos ocasionales en la creatinina sérica, un descenso en el peso del corazón (sin relación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones en la membrana mucosa, úlceras, erosiones, hemorragias). Al igual que con otras sustancias que afectan directamente al sistema renina-angiotensina, se ha observado que losartán induce efectos adversos en el desarrollo tardío del feto, lo que conduce a muerte y malformaciones fetales.

**DATOS FARMACÉUTICOS**

**Lista de excipientes**

Almidón pregelatinizado 30,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,2 mg; Estearato de magnesio 1,5 mg; celulosa microcristalina PH 200 67,3 mg
Cubierta: Alcohol polivinílico 3,9 mg; Dióxido de titanio 2,4 mg; Polietilenglicol 1,9 mg; Talco 1,4 mg; Oxido de hierro rojo 0,3 mg.

**Incompatibilidades**

No procede

**Periodo de validez**

2 años.

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura ambiente, en su envase original y protegido de la luz.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Naturaleza y contenido del envase**

Losartán LIF se presenta en envases que contienen 10,15,20,30,50,60,100,500,510,1000 y 1005 comprimidos. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Ninguna especial

**TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACÉUTICO S.E.

French 4950 – Provincia de Santa Fe – C.P. 3000

Tel.: 0342 4579233/31

Dirección Técnica: Farm. María Cecilia Selis – Matrícula Nacional N°: 12.024

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe.

Certificado N°730/2019 – Industria Argentina