



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LOSARTAN

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de los receptores de angiotensina II, monoterapia.

Código ATC: C09CA01.

3.1. Farmacodinamia

El losartán es un antagonista competitivo de los receptores de la angiotensina II con actividad selectiva sobre el sub-tipo AT1, por el cual muestra una afinidad 1.000 veces superior a la registrada por el AT2. Bloquea la unión de la angiotensina II a sus receptores en el músculo liso, glándula suprarrenal, riñón y otros tejidos, inhibiendo así el efecto vasopresor del sistema renina-angiotensina, la estimulación cardíaca, la síntesis y liberación de aldosterona y la reabsorción de sodio a nivel renal. No ejerce efectos inhibitorios sobre la enzima angiotensina-convertasa y no bloquea ni se une a otros receptores hormonales o a canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

Tras la administración de una dosis única se obtiene una reducción eficaz y gradual de la presión arterial que se mantiene por 24 horas. Con el uso diario se evidencia un efecto antihipertensivo substancial en 1 semana y una respuesta terapéutica óptima en 3 - 6 semanas.

3.2. Farmacocinética

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 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Biotransformación

El metabolismo hepático es mediado por citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2C9) y solo un 14% de la dosis oral administrada es transformada en el metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas de ambos (losartán y su metabolito activo) descienden poliexponencialmente con valores de vida media terminal de 2 horas y 6 - 9 horas, respectivamente.

Eliminación

Un 35 - 45% del losartán administrado es excretado por vía renal (4% como fármaco intacto y 6% como metabolito activo) y 50 - 60% por las heces.

Linealidad

La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de losartán no se modifican en pacientes con depuración de creatinina superior a 10 mL/min.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada el aclaramiento plasmático del losartán se reduce en un 50%.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los ensayos de evaluación del potencial carcinogénico y mutagénico del losartán y su metabolito activo han resultado negativos.

Aunque los estudios de reproducción no revelaron teratogenicidad, sí mostraron claras evidencias de fetotoxicidad y de mortalidad neonatal.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca moderada a severa.

Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Protección renal en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada

50 - 100 mg una vez al día.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca moderada a severa

25 - 50 mg una vez al día.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

50 - 100 mg una vez al día.

Protección renal en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria

50 - 100 mg una vez al día.

5.2. Dosis máxima

100 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

En presencia de insuficiencia hepática leve a moderada se recomienda iniciar losartán con una dosis reducida (<50 mg/día), seguida por ajustes posteriores, en caso necesario, según la respuesta clínica y tolerancia particular de cada paciente. En insuficiencia hepática severa no existen datos de seguridad.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación, aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años deberá valorarse iniciar el tratamiento con la dosis de 25 mg.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia en insuficiencia cardíaca crónica.

Poco frecuentes: Equimosis, hemólisis.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica, angioedema, vasculitis (incluyendo púrpura de Schoenlein Henoch), fotosensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipoglicemia, hiperpotasemia.
Frecuencia no conocida: Hiponatremia, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Somnolencia, trastornos del sueño, ansiedad, trastornos de memoria, confusión.
Frecuencia no conocida: Depresión, disfunción eréctil/impotencia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos.
Poco frecuentes: Cefalea.
Raras: Parestesia.
Frecuencia no conocida: Migraña, disgeusia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.
Frecuencia no conocida: Acufenos.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Angina de pecho, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), bloqueo aurículo-ventricular.
Raras: Síncope, accidente cerebrovascular.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática).
Frecuencia no conocida: Edema.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, infección de las vías respiratorias altas, congestión nasal, sinusitis.
Poco frecuentes: Faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, dispepsia.

Poco frecuentes: Dolor dental, estreñimiento, boca seca, gastritis, flatulencia, vómitos.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis, disgeusia.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuencia no conocida: Función hepática alterada, aumentos de bilirrubina, pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, prurito, urticaria, eritema, rubefacción, alopecia, piel seca.

Frecuencia no conocida: Fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Dolor de espalda, calambres, debilidad muscular.

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disfunción renal, aumento de nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica.

Frecuencia no conocida: Infección del tracto urinario, insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Disfunción eréctil, disminución de la libido.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Astenia, fatiga, síndrome gripe-similar, malestar general.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de losartán con medicamentos que aumentan los niveles séricos de potasio (diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, heparina) o con suplementos de potasio puede conducir a hiperpotasemia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El uso con antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo en pacientes con depleción de volumen, o deshidratados, ancianos o con función renal comprometida, puede conducir a falla renal aguda, así como a una reducción del efecto antihipertensivo del losartán. Si la combinación fuese necesaria, se recomienda precaución y vigilancia periódica la función renal.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos adversos durante el uso concomitante con antagonistas de angiotensina II. Por ello, se debe evita en lo posible la terapia combinada. De ser necesario el uso conjunto, se recomienda precaución y vigilancia periódica los niveles séricos de litio.

El uso combinado de losartán con inhibidores de la ECA y/o con aliskireno puede incrementar por sinergismo el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y falla renal aguda.

En un ensayo clínico se observó que la rifampicina (un inductor enzimático) disminuyó en un 30% los niveles séricos del losartán y en un 40% los de su metabolito activo.

Otro ensayo refiere que el fluconazol (un inhibidor de la isoenzima CYP2C9) aumentó las concentraciones séricas del losartán en un 70% y disminuyó un 40% las de su metabolito activo.

Otros antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como efecto adverso (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que en pacientes con depleción de volumen y/o sodio (secundaria a restricción de sal, terapia diurética prolongada, diarrea intensa o vómitos) podría presentarse hipotensión grave al iniciar un tratamiento con antagonistas de angiotensina II, se recomienda verificar el balance hidra-electrolítico del paciente antes de comenzar la terapia y corregirlo en caso de alteración.

Durante el tratamiento se deben realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina, en especial en pacientes con insuficiencia renal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema (inhibidores de la ECA) se ha asociado con hipotensión aguda, oliguria, azotemia y, en raras ocasiones, con insuficiencia renal aguda y muerte. En tal sentido, se debe considerar dicha posibilidad al usar un antagonista de la angiotensina II en estos pacientes.

Durante la terapia se deben realizar controles periódicos la función renal y, ante la aparición de un cuadro de disfunción o insuficiencia clínicamente importante, considerar la suspensión del medicamento.

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario, por lo general, son refractarios al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no es recomendable usar losartán en ellos.

Antes de iniciar tratamiento con losartán se debe descartar la posibilidad de embarazo y, así mismo, evitarlo durante el mismo.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve a moderada, estenosis valvular aórtica o mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y en ancianos.

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

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia clínica de fetotoxicidad (falla renal severa, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retraso de la osificación craneana y muerte fetal) y toxicidad neonatal (hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, falla renal y muerte) asociada al uso de agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se debe evitar el uso de losartán durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el losartán y su metabolito activo se distribuyen en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al losartán, a otros antagonistas de los receptores de Angiotensina II y/o a los excipientes de la formulación.

Embarazo.

Insuficiencia hepática grave.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Ante una sobredosis de losartán las manifestaciones más probables serían hipotensión y taquicardia, y podría observarse bradicardia si se presenta estimulación parasimpática (vagal).

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. Ni el fármaco ni su metabolito activo son removibles por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2020

