

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Losartan MK ® 50 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	50 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 blísteres de AL/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	CORPORACIÓN BONIMA, S.A DE C.V, SAN SALVADOR, EL SALVADOR.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIO CORPORACIÓN BONIMA, S.A DE C.V, SAN SALVADOR, EL SALVADOR.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-10-008-C09
<b>Fecha de Inscripción:</b>	14 de enero de 2010
<b>Composición:</b>	
Cada tableta recubierta contiene:	
Losartán potásico	50 mg
<b>Plazo de validez:</b>	48 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30° C.

### Indicaciones terapéuticas:

#### Hipertensión

Losartan está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Bajar la presión sanguínea reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) fatales y no fatales, principalmente derrames e infartos de miocardio. Estos beneficios se han observado en ensayos controlados de medicamentos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas incluyendo losartan.

El control de la presión sanguínea alta debe ser parte de una gestión exhaustiva del riesgo cardiovascular, incluyendo, según sea apropiado, el control de lípidos, la gestión de la diabetes, terapia antitrombótica, abandono del tabaquismo, ejercicio, y un consumo limitado de sodio. Muchos pacientes requerirán más de 1 medicamento para alcanzar su presión sanguínea objetivo. Para consejos específicos sobre metas y manejo, consulte las guías publicadas.

Numerosos medicamentos antihipertensivos, de una diversidad de clases farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción, han demostrado a través de ensayos controlados aleatorizados que reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y se puede concluir que es la reducción de la presión sanguínea, y no otras propiedades farmacológicas de los medicamentos, que es en gran medida responsable de estos beneficios. El mayor y más consistente resultado cardiovascular beneficioso ha sido la reducción del riesgo de derrame, pero también se ha observado con regularidad la reducción de infarto del miocardio y mortalidad cardiovascular.

La presión sistólica o diastólica elevada causa un aumento en el riesgo cardiovascular, y el aumento de riesgo absoluto por mm de Hg es mayor a presiones sanguíneas más altas, así que incluso reducciones modestas de hipertensión severa pueden proporcionar un beneficio sustancial. La reducción del riesgo relativo de la reducción de la presión sanguínea es similar entre poblaciones con diversos riesgos absolutos, así que el beneficio absoluto es mayor en pacientes con mayor riesgo independientemente de su hipertensión (por ejemplo, pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y se esperaría que tales pacientes se beneficien de un tratamiento más agresivo a un objetivo de presión sanguínea más bajo.

Algunos medicamentos antihipertensivos tienen menores efectos sobre la presión sanguínea (como monoterapia) en pacientes de raza negra, y muchos medicamentos antihipertensivos tienen indicaciones y efectos aprobados adicionales (por ejemplo, sobre angina, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal diabética). Estas consideraciones pueden guiar la selección de la terapia.

Losartan puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

**Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda**

Losartan está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebral vascular en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, pero hay evidencia que este beneficio no aplica a pacientes de raza negra.

**Nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2**

Losartan está indicado para el tratamiento de la nefropatía diabética con creatinina sérica elevada y proteinuria (proporción albúmina urinaria a creatinina  $\geq 300$  mg/g) en pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes de hipertensión. En esta población, losartan reduce la tasa de progresión de la nefropatía, según es medida por la aparición de duplicación de la creatinina sérica o enfermedad renal terminal (necesidad de diálisis o de trasplante renal).

### **Contraindicaciones:**

Losartan está contraindicado:

En pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Para la coadministración con aliskiren en pacientes con diabetes.

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo

En pacientes con fallo hepático severo

### **Precauciones:**

Uso en poblaciones especiales:

**Uso pediátrico**

Neonatos con historial de exposición In útero al losartan:

Si se presenta oliguria o hipotensión, dirija la atención hacia el sostén de la presión sanguínea y de la perfusión renal. Pudiera requerirse transfusiones de intercambio o diálisis como medio para revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada.

Se han establecido los efectos antihipertensivos de losartan en pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años. No hay datos sobre el efecto de losartan sobre la presión arterial en los pacientes pediátricos menores de 6 años ni en los pacientes pediátricos con una filtración glomerular  $< 30$  (mL/min)/1.73 m<sup>2</sup>

**Uso geriátrico**

En general, no se observan diferencias en la eficacia o seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes; sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos pacientes de mayor edad.

### Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen concentraciones plasmáticas elevadas de losartán y de su metabolito activo comparado a sujetos con función renal normal. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal a menos que un paciente con insuficiencia renal también tenga depleción de volumen [véase Dosis y Administración, Advertencias y Precauciones, y Farmacología Clínica].

### Insuficiencia Hepática

La dosis inicial recomendada de losartan es 25 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Después de la administración oral en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las concentraciones en plasma de losartán y de su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 veces y 1.7 veces aquellas vistas en voluntarios sanos. No se ha estudiado losartan en pacientes con insuficiencia hepática severa [véase Dosis y Administración, y Farmacología Clínica].

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### Toxicidad Fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo reducen la función renal y aumentan la morbilidad y muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede encontrarse asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta un embarazo, discontinúe Losartan MK® tan pronto sea posible [véase Uso en Poblaciones Específicas].

#### Hipotensión en Pacientes con Depleción de Sal o de Volumen

En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como pacientes con depleción de sal o volumen (por ejemplo, aquellos que están siendo tratados con dosis altas de diuréticos), la hipotensión sintomática puede ocurrir después del inicio del tratamiento con Losartan MK®. Corrija la depleción de sal o de volumen antes de la administración de Losartan MK® [véase Dosis y Administración].

#### Deterioro de la Función Renal

Cambios en la función renal incluyendo el fallo renal agudo pueden ser causados por medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina y por diuréticos. Los pacientes cuya función renal pueda depender en parte de la actividad del sistema renina-angiotensina (por ejemplo, pacientes con estenosis de la arteria renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva severa, o depleción de volumen) pueden estar particularmente en riesgo de desarrollar fallo renal agudo con Losartan MK®. Monitoree la función renal periódicamente en estos pacientes. Considere detener o discontinuar la terapia en pacientes que desarrollen una reducción clínicamente significativa en la función renal con Losartan MK® [véase Interacciones con Otros Medicamentos y Uso en Poblaciones Específicas].

#### Hiperkalemia

Monitoree el potasio sérico periódicamente y trate apropiadamente. Se puede requerir la reducción de la dosis o la discontinuación de Losartan MK® [véase Reacciones Adversas].

#### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA):

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina, los inhibidores de ECA o aliskiren están asociados a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia.

En la mayoría de los pacientes no se ha asociado ningún beneficio con el uso concomitante de dos inhibidores del SRA. En general, evite el uso combinado de inhibidores del SRA. Se debe monitorizar estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes en tratamiento con losartan y otros agentes que afectan al SRA.

No se debe coadministrar aliskiren junto con losartan en pacientes diabéticos. Evite usar aliskiren junto con losartan en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 ml/min).

#### Insuficiencia hepática

Losartan no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa por lo que no hay experiencia terapéutica con estos pacientes, por lo tanto, losartan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Lactosa

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

### **Efectos indeseables:**

#### Hipertensión

En general, el tratamiento con losartan fue bien tolerado. La incidencia total de reacciones adversas reportadas con losartan fue parecida al placebo. Los eventos adversos que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con losartan y con mayor frecuencia que con placebo, fueron: mareo (3% vs 2%), infección respiratoria superior (8% vs 7%), congestión nasal (2% vs 1%), y dolor de espalda (2% vs 1%).

Las siguientes reacciones adversas menos frecuentes han sido reportadas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia.

Trastornos psiquiátricos: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia, dolor de cabeza, trastornos del sueño, parestesia, migraña.

Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo, tinnitus.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, síncope, fibrilación auricular, accidente cardiovascular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea.

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, constipación, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria, prurito, erupción, fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Mialgia, artralgia.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Impotencia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Edema.

#### Tos

Se ha asociado una tos seca y persistente (con una incidencia baja) con el uso de IECA y, en la práctica, puede ser causa de interrupción del tratamiento con este grupo de fármacos. Se realizaron dos estudios controlados, prospectivos, con grupos paralelos, con doble anonimato, para evaluar los efectos del losartán sobre la incidencia de la tos en pacientes hipertensos que habían sufrido tos mientras recibían tratamiento con un IECA.

En la experiencia posterior a la comercialización se han reportado casos de tos, incluidas nuevas exposiciones positivas, con el uso de losartán.

Pacientes pediátricos: no se identificaron diferencias relevantes entre el perfil de reacciones adversas en los pacientes pediátricos y el reportado anteriormente en los pacientes adultos.

#### Pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo

Las reacciones adversas con losartan fueron parecidas a las notificadas anteriormente en los pacientes con hipertensión.

#### Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

Las reacciones adversas, independientemente de la relación con el fármaco, reportadas con una incidencia de  $\geq 4\%$  de los pacientes tratados con losartan y que se produjeron con mayor frecuencia que con placebo, sobre un fondo de tratamiento antihipertensivo convencional fueron astenia/fatiga, dolor en el pecho, hipotensión, hipotensión ortostática,

diarrea, anemia, hipercalemia, hipoglicemia, dolor de espalda, debilidad muscular e infección de vías urinarias.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia posterior a la comercialización con losartan. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento:

Digestivas: hepatitis

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: malestar general.

Hemáticas: trombocitopenias

hipersensibilidad: raramente se ha reportado angioedema, incluso con hinchazón de la laringe y la glotis, causante de obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, los labios, la faringe y/o lengua en los pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes habían presentado angioedema previamente con otros fármacos, incluidos los IECA. Se ha reportado casos de vasculitis, incluida la púrpura de Henoch-Schönlein. Se han reportado reacciones anafilácticas.

Metabólicas y nutricionales: se ha reportado hiperpotasemia e hiponatremia con losartán.

Músculoesqueléticas: rabdomiólisis

Sistema nervioso: disgeusia.

Respiratorias: tos seca (véase más arriba).

Cutáneas: eritrodermia.

### **Posología y método de administración:**

Hipertensión

Hipertensión en Adultos

La dosis inicial habitual de LOSARTAN MK® es 50 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar después a una dosis máxima de 100 mg una vez al día según sea necesario para controlar la presión sanguínea. Se recomienda una dosis inicial de 25 mg para pacientes con posible depleción intravascular (por ejemplo, bajo terapia con diuréticos)

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

La dosis inicial habitual es 50 mg de losartan una vez al día. Debe añadirse hidroclorotiazida 12.5 mg y/o la dosis de losartan deberá aumentarse a 100 mg una vez al día, seguido de un aumento de la hidroclorotiazida a 25 mg una vez al día, basándose en la respuesta de la presión arterial.

Nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2

La dosis inicial habitual es 50 mg una vez al día. La dosis deberá aumentarse a 100 mg una vez al día, basándose en la respuesta de la presión arterial.

Modificación de dosis en pacientes con Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis inicial recomendada de losartan es 25 mg una vez al día. No se ha estudiado losartan en pacientes con insuficiencia hepática severa. [véase Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología clínica].

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Agentes que Incrementan el Potasio en Suero

La coadministración de losartán con otros medicamentos que aumentan los niveles de potasio sérico puede resultar en hipercalemia. Monitoree el potasio sérico en tales pacientes.

Litio:

se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Durante el uso concomitante, vigile los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa (inhibidores de la COX-2):

En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con función renal comprometida, la coadministración de AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II (incluso losartan) puede resultar en deterioro de la función renal, incluso posible fallo renal agudo. Estos efectos son usualmente reversibles. Se debe monitorizar periódicamente la función renal de los pacientes que reciben tratamiento con losartan y AINES.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluso losartan, puede ser atenuado por los AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA):

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina, los inhibidores de ECA o aliskiren están asociados a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia.

En la mayoría de los pacientes no se ha asociado ningún beneficio con el uso de dos inhibidores del SRA de manera concomitante. Se debe monitorizar estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes en tratamiento con losartan y otros agentes que afectan al SRA.

No coadministrar aliskiren junto con losartan en pacientes diabéticos. Evite usar aliskiren junto con losartan en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 ml/min).

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

Embarazo Categoría D

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede encontrarse asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta un embarazo, discontinúe losartán tan pronto sea posible. Estos resultados adversos se encuentran usualmente asociados con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido entre medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina y otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces para tanto la madre como para el feto.

En el caso inusual en que no haya una alternativa apropiada para la terapia con medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, informe a la madre del riesgo potencial al feto. Realice exámenes de ultrasonido en serie para evaluar el ambiente intra-amniótico. Si se observan oligohidramnios, discontinúe Losartan MK®, a menos que se considere necesario para salvar la vida de la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas, basadas en la semana del embarazo. Pacientes y médicos deberían estar conscientes, sin embargo, que el oligohidramnios pudieran no aparecer sino hasta después que el feto ha sufrido lesiones irreversibles. Observe de cerca a los bebés con antecedentes de exposición in utero a Losartan MK® en busca de hipotensión, oliguria, e hiperkalemia [véase Uso en Poblaciones Específicas (8.4)].

Se ha demostrado que losartán potásico produce efectos adversos en fetos y neonatos de ratas, incluyendo disminución del peso corporal, retraso en el desarrollo físico y conductual, mortalidad y toxicidad renal. Con la excepción de aumento de peso neonatal (que se vio afectado a dosis tan bajas como 10 mg/kg/día), las dosis asociadas con estos efectos excedieron 25 mg/kg/día (aproximadamente tres veces la dosis humana máxima recomendada de 100 mg sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). Estos hallazgos se atribuyen a la exposición al fármaco en la gestación tardía y durante la lactancia. Se demostró que niveles significativos de losartán y su metabolito activo están presentes en plasma fetal de ratas durante la gestación tardía y en la leche de rata.

#### **Madres lactantes**

No se sabe si el losartán se excreta por la leche materna humana, pero se han encontrado concentraciones significativas de losartán y su metabolito activo en la leche de rata. Debido a los posibles efectos adversos sobre el lactante, es necesario decidir si se interrumpe la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No hay información disponible

#### **Sobredosis:**

Se observó una letalidad significativa en ratones y ratas tras la administración oral de 1,000 mg/kg y 2,000 mg/kg, respectivamente, equivalentes a alrededor de 44 y 170 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m<sup>2</sup>.

Se dispone de pocos datos con respecto a la sobredosis en humanos. Las manifestaciones más probables de sobredosis son la hipotensión y la taquicardia; podría producirse bradicardia a causa de estimulación parasimpática (vagal). En caso de hipotensión sintomática, debe instaurarse tratamiento de apoyo.

Ni el losartán ni su metabolito activo se pueden eliminar mediante hemodiálisis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Losartán inhibe el efecto presor de las infusiones de angiotensina II (así como de la angiotensina I). Una dosis de 100 mg inhibe el efecto presor en alrededor del 85% en el pico con el 25-40% de la inhibición persistiendo durante 24 horas. La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II provoca una duplicación a triplicación de la actividad de la renina plasmática y el consiguiente aumento de la concentración plasmática de angiotensina II en pacientes hipertensos. Losartán no afecta la respuesta a la bradiquinina, mientras que los inhibidores de la ECA aumentan la respuesta a la bradiquinina. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona caen después de la administración de losartán. A pesar de los efectos de losartán sobre la secreción de aldosterona, se observó muy poco efecto sobre el potasio sérico.

El efecto de losartán está presente sustancialmente dentro de una semana, pero en algunos estudios, el efecto máximo ocurrió en 3-6 semanas. No hay un efecto rebote aparente después de la retirada brusca de losartán.

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

Absorción: Después de la administración oral, losartán se absorbe bien y es sometido a metabolismo sustancial de primer paso. La biodisponibilidad sistémica de losartán es aproximadamente 33%. Las concentraciones pico promedio de losartán y su metabolito activo se alcanzan en 1 hora y en 3 – 4 horas, respectivamente. Mientras que las concentraciones plasmáticas máximas de losartán y su metabolito activo son aproximadamente iguales, el ABC (área bajo la curva) del metabolito es aproximadamente 4

veces mayor que aquella de losartán. Una comida enlentece la absorción de losartán y disminuye su  $C_{max}$  pero solo tiene efectos menores sobre el ABC de losartán o sobre el ABC del metabolito (~10% de disminución). Las farmacocinéticas de losartán y su metabolito activo son lineales con dosis orales de losartán de hasta 200 mg y no cambian con el tiempo.

**Distribución:** El volumen de distribución de losartán y del metabolito activo es alrededor de 34 litros y 12 litros, respectivamente. Tanto losartán como su metabolito activo se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, con fracciones libres en plasma de 1.3% y 0.2%, respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es constante en el rango de concentraciones conseguidas con las dosis recomendadas. Los estudios en ratas indican que losartán atraviesa la barrera hemato-encefálica pobremente, si acaso.

**Metabolismo:** Losartán es un agente activo oralmente que es sometido a un metabolismo sustancial de primer paso por enzimas del citocromo P450. Es convertido, en parte, a un metabolito ácido carboxílico activo que es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II que sigue el tratamiento con losartán. Alrededor del 14% de una dosis administrada por vía oral de losartán es convertida en el metabolito activo. Además del metabolito ácido carboxílico activo, se forman varios metabolitos inactivos. Los estudios in vitro indican que el citocromo P450 2C9 y 3A4 están implicados en la biotransformación de losartán a sus metabolitos.

**Depuración:** la depuración plasmática total de losartán y del metabolito activo es aproximadamente de 600 mL/min y 50 mL/min, respectivamente, con la depuración renal aproximadamente de 75 mL/min y 25 mL/min, respectivamente. La vida media terminal de losartán es alrededor de 2 horas y el del metabolito es alrededor de 6 – 9 horas. Después de dosis únicas de losartán administradas oralmente, aproximadamente 4% de la dosis es excretada sin cambios en la orina y aproximadamente 6% es excretada en la orina como metabolito activo. La excreción biliar contribuye a la eliminación de losartán y de sus metabolitos. Después de la administración de losartán marcado con  $^{14}C$  por vía oral, aproximadamente el 35% de la radioactividad se recuperó en la orina y aproximadamente el 60% en las heces. Después de una dosis intravenosa de losartán marcado con  $^{14}C$ , aproximadamente el 45% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 50% en las heces. Ni losartán ni su metabolito se acumulan en plasma después de la administración repetida una vez al día.

**Geriatría y por sexos:** se ha investigado la farmacocinética del losartán en ancianos (65 a 75 años) y en ambos sexos. Las concentraciones plasmáticas del losartán y de su metabolito activo son similares en los pacientes ancianos y jóvenes con hipertensión. Las concentraciones plasmáticas del losartán fueron aproximadamente dos veces mayores en las mujeres con hipertensión que en los varones hipertensos, pero las concentraciones del metabolito activo fueron parecidas en ambos sexos. No es necesario un ajuste de la dosificación (véase POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**Raza:** no se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza [véase también el Uso en Poblaciones Específicas].

**Insuficiencia renal:** tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas y las AUC del losartán y su metabolito activo aumentan en un 50 al 90% en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve (depuración de creatinina de 50 a 74 mL/min) o moderado (depuración de creatinina de 30 a 49 mL/min). La depuración renal se redujo en un 55-85% tanto para el losartán como para su metabolito activo en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve y moderado. Ni el losartán ni su metabolito activo se pueden eliminar mediante hemodiálisis. No es necesario algún ajuste de la dosificación en los pacientes con

insuficiencia renal, a menos que tengan una reducción del volumen [véase Advertencias y Precauciones y el Uso en Poblaciones Específicas].

Insuficiencia hepática: tras la administración oral en pacientes con cirrosis hepática alcohólica de grado leve a moderado, las concentraciones plasmáticas del losartán y su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 veces y unas 1.7 veces mayores que las observadas en voluntarios jóvenes de sexo masculino. En comparación con los sujetos normales, la depuración plasmática total del losartán en los pacientes con insuficiencia hepática fue aproximadamente un 50% más baja y su biodisponibilidad oral unas 2 veces más alta. Use una dosis inicial de 25 mg para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Losartán no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa [véase Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas].

#### Interacciones medicamentosas

No se han encontrado interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos en estudios de losartán potásico con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. Sin embargo, se ha demostrado que la rifampicina disminuye el ABC de losartán y de su metabolito activo en 30% y 40%, respectivamente.

Fluconazol, un inhibidor de la enzima del citocromo P450 2C9, redujo el AUC del metabolito activo en aproximadamente un 40%, pero aumentó el AUC del losartán en alrededor del 70% tras múltiples dosis. La conversión del losartán a su metabolito activo tras la administración intravenosa no resulta afectada por el ketoconazol, un inhibidor de la enzima P450 3A4. El AUC del metabolito activo tras la administración oral de losartán no resultó afectada por la eritromicina, otro inhibidor de la enzima P450 3A4, pero el AUC del losartán aumentó en un 30%.

Las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de losartán e inhibidores de P450 2C9 no han sido examinadas. Se ha demostrado que los sujetos que no metabolizan losartán a su metabolito activo tienen un defecto raro, específico en el citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la conversión de losartán a su metabolito activo es mediada primariamente por el P450 2C9 y no por el P450 3A4.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de Marzo de 2017.