

PROYECTO DE PROSPECTO

Presimax 50 Losartán Potásico 50 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene Losartán Potásico 50 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada, Celulosa Microcristalina, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Lactosa, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Rojo 30 Óxido Férrico, Amarillo 10 Óxido Férrico, Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de los receptores de la angiotensina II con acción terapéutica antihipertensiva y vasodilatadora. Código ATC: C09CA01

INDICACIONES

- Tratamiento de la hipertensión esencial.
- Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 con proteinuria > 0,5 g/día como parte del tratamiento antihipertensivo.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (en pacientes mayores de 60 años), cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) no se considera adecuado debido a reacciones adversas, especialmente tos, o contraindicación. Los pacientes con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca.
- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante electrocardiograma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Losartán es un antagonista oral sintético del receptor de la angiotensina II (tipo AT1), activo por vía oral. 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 a los receptores AT1 que se encuentran en muchos tejidos (por ejemplo: 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 al receptor AT1. In vitro e *in vivo*, tanto Losartán como su metabolito principal 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 reducen 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 basándose en la relación peso-peso.

Farmacocinética

Absorción

Losartán se absorbe bien, luego de la administración oral y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo 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 más del 99%. El volumen de distribución de Losartán es de 34 litros.

Metabolismo

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 ^{14}C , la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a Losartán y a su metabolito activo. En cerca del 1% de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de Losartán en su metabolito activo. Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos.

Eliminación

El *clearance* plasmático de Losartán y de su metabolito activo es de unos 600 y 50 ml/min, respectivamente y el *clearance* renal es de 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra Losartán 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 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 poliexponencialmente, con una vida media 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 ^{14}C ,

aproximadamente el 35%-43% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58%-50% en las heces.

Poblaciones especiales

Sexo

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.

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de Losartán no se modifican en pacientes con *clearance* de creatinina superior a 10 ml/min. En comparación con pacientes con función renal normal, el área bajo la curva (ABC) 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 eliminados por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

En 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.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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.

Pacientes pediátricos

En los niños se ha informado 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 difirieron ampliamente entre los distintos grupos de edad. La comparación entre los niños en edad preescolar y los adolescentes arrojó diferencias estadísticamente significativas. La exposición en lactantes/bebés fue comparativamente alta.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinogénico. 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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Hipertensión arterial

Adultos

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 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).

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

Niños y adolescentes de 6 a 16 años de edad

Los datos farmacocinéticos y relativos a la eficacia y seguridad de Losartán en el tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años son limitados. Los datos de farmacocinética disponibles en niños hipertensos mayores de un mes de edad también son limitados.

En aquellos pacientes con peso corporal mayor a 20 kg y menor a 50 kg, que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es de 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 se ajustará en función de la respuesta de la presión arterial.

En niños y adolescentes 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 pacientes.

Asimismo, no se recomienda el uso de Losartán 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 \geq 0,5 mg/día

La dosis habitual de inicio es de 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 (por ejemplo: diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta 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 habitual de inicio de Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. Generalmente, la dosis debe aumentarse a intervalos semanales, es decir, 12,5 mg/día, 25 mg/día, 50 mg/día, 100 mg/día, hasta una dosis máxima de 150 mg/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 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.

Poblaciones especiales

Depleción del volumen intravascular

En pacientes con depleción del volumen intravascular (por ejemplo, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), debe considerarse una dosis inicial de 25 mg una vez al día.

Insuficiencia renal y pacientes sometidos a hemodiálisis

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

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.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos de Losartán deben tragarse con un vaso de agua, pudiéndose administrar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Fertilidad, embarazo y lactancia”). Insuficiencia hepática grave.

El uso concomitante de Losartán con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (*clearance* de creatinina < 60 ml/min/1,73 m²).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad

Angioedema

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

Hipotensión y alteración del equilibrio hidroelectrolítico

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 Losartán, o bien se utilizará una dosis inicial más baja. Estas advertencias también son de aplicación a la población pediátrica (niños y adolescente de 6 a 16 años).

Alteración del equilibrio electrolítico

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 2 y nefropatía, presentan mayor incidencia de hiperpotasemia con Losartán en comparación con placebo. Por lo tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de *clearance* de creatinina, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y un *clearance* de creatinina entre 30 y 50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de Losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio.

Insuficiencia hepática

Se ha informado que las concentraciones plasmáticas de Losartán presentan un aumento significativo en pacientes cirróticos. Por tal motivo, debe considerarse el uso de una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. Losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso de Losartán en niños con insuficiencia hepática.

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 cardíaca 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.

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

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no está recomendado para uso en niños que posean un *clearance* de creatinina < 30ml/min/1,73 m².

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responderán a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por lo 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 cardíaca

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 Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, Losartán debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de Losartán con un betabloqueante debe usarse con precaución.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Diferencias étnicas

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. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia 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 o aliskirén 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 o aliskirén.

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.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Losartán. Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Losartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Interacciones medicamentosas

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. Se ha informado que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50% y 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 (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 lo 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 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (por ejemplo: inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINE no selectivos), puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINE 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.

Se ha 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 o aliskirén, 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con Losartán, ni con ningún ARAII, durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento de los ARAII, las pacientes que estén planificando quedar 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 se considera apropiado, iniciar un tratamiento alternativo. El uso de Losartán durante el embarazo está contraindicado. La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos relativos al riesgo con los inhibidores de los receptores de angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. El uso de Losartán durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produjo una exposición a los ARAII a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda evaluar la función renal y el cráneo por ecografía. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente vigilados por si se produjera hipotensión.

Lactancia

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

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Presimax 50 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-galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

No hay información de los efectos de Losartán 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 ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En pacientes con hipertensión esencial, que padecían hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca crónica, así como en pacientes con hipertensión y diabetes *mellitus* tipo 2 con enfermedad renal, la reacción adversa más frecuente informada fue mareo.

Hipertensión

En pacientes con hipertensión esencial tratados con Losartán, se informaron 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, por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca 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 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, se informaron 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 pacientes con insuficiencia cardíaca, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: mareos, cefalea

Raras: parestesia

Trastornos cardíacos:

Raras: síncope, fibrilación auricular, 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 pacientes con diabetes tipo II con proteinuria, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con Losartán, que fueron informadas 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

Estudios complementarios:

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 poscomercialización

Durante la experiencia poscomercialización se han informado 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 Schoenleinn Henoch.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: migraña

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: tos

Trastornos gastrointestinales:

Raras: angioedema intestinal.

Frecuencia no conocida: diarrea

Trastornos hepato biliares:

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.

Estudios complementarios

Se informó en raras ocasiones asociación entre alteraciones clínicamente relevantes de los parámetros de laboratorio habituales con la administración de Losartán. Las elevaciones de la alanina transaminasa (ALT) se produjeron de forma rara, y por lo general se resolvieron al suspender el tratamiento. Se ha informado en el 1,5 % de los pacientes con hipertensión hiperpotasemia (potasio sérico > 5,5 mmol/l). En pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con Losartán en comprimidos desarrollaron hiperpotasemia > 5,5 mEq/l.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas de intoxicación: no se dispone hasta el momento de información respecto de sobredosis en humanos. Los síntomas más probables, dependiendo del grado de sobredosis, son hipotensión, taquicardia o 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos ranurados de color rosa, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **PRESIMAX 50** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 45.060.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado en: calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Argentina.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

PP PRE 50 CoR V01

12

Página 12 de 12

IF-2026-14091673-APN-~~DERM~~#ANMAT



Ética al servicio de la salud

Página 12 de 12

PROYECTO DE PROSPECTO

Presimax 100 Losartán Potásico 100 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene Losartán Potásico 100 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada, Celulosa Microcristalina, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Lactosa, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Rojo 30 Óxido Férrico, Amarillo 10 Óxido Férrico, Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de los receptores de la angiotensina II con acción terapéutica antihipertensiva y vasodilatadora. Código ATC: C09CA01

INDICACIONES

- Tratamiento de la hipertensión esencial.
- Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 con proteinuria >0,5 g/día como parte del tratamiento antihipertensivo.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (en pacientes mayores de 60 años), cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) no se considera adecuado debido a reacciones adversas, especialmente tos, o contraindicación. Los pacientes con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca.
- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante electrocardiograma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Losartán es un antagonista oral sintético del receptor de la angiotensina II (tipo AT1), activo por vía oral. 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 a los receptores AT1 que se encuentran en muchos tejidos (por ejemplo: 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 al receptor AT1. In vitro e *in vivo*, tanto Losartán como su metabolito principal 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 reducen 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 basándose en la relación peso-peso.

Farmacocinética

Absorción

Losartán se absorbe bien, luego de la administración oral y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo 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 más del 99%. El volumen de distribución de Losartán es de 34 litros.

Metabolismo

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 ^{14}C , la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a Losartán y a su metabolito activo. En cerca del 1% de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de Losartán en su metabolito activo. Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos.

Eliminación

El *clearance* plasmático de Losartán y de su metabolito activo es de unos 600 y 50 ml/min, respectivamente y el *clearance* renal es de 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra Losartán 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 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 poliexponencialmente, con una vida media 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 ^{14}C ,

aproximadamente el 35%-43% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58%-50% en las heces.

Poblaciones especiales

Sexo

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.

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de Losartán no se modifican en pacientes con *clearance* de creatinina superior a 10 ml/min. En comparación con pacientes con función renal normal, el área bajo la curva (ABC) 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 eliminados por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

En 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.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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.

Pacientes pediátricos

En los niños se ha informado 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 difirieron ampliamente entre los distintos grupos de edad. La comparación entre los niños en edad preescolar y los adolescentes arrojó diferencias estadísticamente significativas. La exposición en lactantes/bebés fue comparativamente alta.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinogénico. 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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Hipertensión arterial

Adultos

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 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).

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

Niños y adolescentes de 6 a 16 años de edad

Los datos farmacocinéticos y relativos a la eficacia y seguridad de Losartán en el tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años son limitados. Los datos de farmacocinética disponibles en niños hipertensos mayores de un mes de edad también son limitados.

En aquellos pacientes con peso corporal mayor a 20 kg y menor a 50 kg, que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es de 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 se ajustará en función de la respuesta de la presión arterial.

En niños y adolescentes 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 pacientes.

Asimismo, no se recomienda el uso de Losartán 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 \geq 0,5 mg/día

La dosis habitual de inicio es de 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 (por ejemplo: diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta 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 habitual de inicio de Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. Generalmente, la dosis debe aumentarse a intervalos semanales, es decir, 12,5 mg/día, 25 mg/día, 50 mg/día, 100 mg/día, hasta una dosis máxima de 150 mg/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 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.

Poblaciones especiales

Depleción del volumen intravascular

En pacientes con depleción del volumen intravascular (por ejemplo, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), debe considerarse una dosis inicial de 25 mg una vez al día.

Insuficiencia renal y pacientes sometidos a hemodiálisis

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

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.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos de Losartán deben tragarse con un vaso de agua, pudiéndose administrar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Fertilidad, embarazo y lactancia”). Insuficiencia hepática grave.

El uso concomitante de Losartán con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes *mellitus* o insuficiencia renal (*clearance* de creatinina < 60 ml/min/1,73 m²).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad

Angioedema

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

Hipotensión y alteración del equilibrio hidroelectrolítico

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 Losartán, o bien se utilizará una dosis inicial más baja. Estas advertencias también son de aplicación a la población pediátrica (niños y adolescente de 6 a 16 años).

Alteración del equilibrio electrolítico

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 2 y nefropatía, presentan mayor incidencia de hiperpotasemia con Losartán en comparación con placebo. Por lo tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de *clearance* de creatinina, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y un *clearance* de creatinina entre 30 y 50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de Losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio.

Insuficiencia hepática

Se ha informado que las concentraciones plasmáticas de Losartán presentan un aumento significativo en pacientes cirróticos. Por tal motivo, debe considerarse el uso de una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. Losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso de Losartán en niños con insuficiencia hepática.

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 cardíaca grave o con disfunción renal preexistente). Al igual que con otros

IF-2026-14092274-APN-DERM#ANMAT

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.

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

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no está recomendado para uso en niños que posean un *clearance* de creatinina < 30ml/min/1,73 m².

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responderán a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por lo 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 cardíaca

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 Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, Losartán debe usarse con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de Losartán con un betabloqueante debe usarse con precaución.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Diferencias étnicas

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. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia 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 o aliskirén 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 o aliskirén.

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.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo Losartán. Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con Losartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Interacciones medicamentosas

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. Se ha informado que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50% y 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 (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 lo 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 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (por ejemplo: inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias y AINE no selectivos), puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINE 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.

Se ha 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 o aliskirén, 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con Losartán, ni con ningún ARAII, durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento de los ARAII, las pacientes que estén planificando quedar 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 se considera apropiado, iniciar un tratamiento alternativo. El uso de Losartán durante el embarazo está contraindicado. La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos relativos al riesgo con los inhibidores de los receptores de angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. El uso de Losartán durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produjo una exposición a los ARAII a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda evaluar la función renal y el cráneo por ecografía. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente vigilados por si se produjera hipotensión.

Lactancia

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

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Presimax 100 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-galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

No hay información de los efectos de Losartán 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 ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En pacientes con hipertensión esencial, que padecían hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca crónica, así como en pacientes con hipertensión y diabetes *mellitus* tipo 2 con enfermedad renal, la reacción adversa más frecuente informada fue mareo.

Hipertensión

En pacientes con hipertensión esencial tratados con Losartán, se informaron 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, por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca 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 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, se informaron 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 pacientes con insuficiencia cardíaca, se informaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: mareos, cefalea

Raras: parestesia

Trastornos cardíacos:

Raras: síncope, fibrilación auricular, 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 pacientes con diabetes tipo II con proteinuria, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con Losartán, que fueron informadas 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

Estudios complementarios:

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 poscomercialización

Durante la experiencia poscomercialización se han informado 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 Schoenleinn Henoch.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: migraña

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: tos

Trastornos gastrointestinales:

Raras: angioedema intestinal.

Frecuencia no conocida: diarrea

Trastornos hepato biliares:

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.

IF-2026-14092274-APN-DERM#ANMAT

Estudios complementarios

Se informó en raras ocasiones asociación entre alteraciones clínicamente relevantes de los parámetros de laboratorio habituales con la administración de Losartán. Las elevaciones de la alanina transaminasa (ALT) se produjeron de forma rara, y por lo general se resolvieron al suspender el tratamiento. Se ha informado en el 1,5 % de los pacientes con hipertensión hiperpotasemia (potasio sérico > 5,5 mmol/l). En pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con Losartán en comprimidos desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mEq/l.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas de intoxicación: no se dispone hasta el momento de información respecto de sobredosis en humanos. Los síntomas más probables, dependiendo del grado de sobredosis, son hipotensión, taquicardia o 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos ranurados de color rosa, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, PRESIMAX 100 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 45.060.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado en: calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Argentina.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

PP PRE 100 CoR V01

12

Página 12 de 12

IF-2026-14092274-APN-DERM#ANMAT



Ética al servicio de la salud

Página 12 de 12