

LYIZAR 12.5/25/50/100

Losartan Potassium Tablets BP

Losartan Potassium Comprimés BP

Losartana Potássio Comprimidos BP

Table of Contents

Table of Contents	1
Prescription Information in English	2
Prescription Information in French	11
Prescription Information in Portuguese	21

LYIZAR 12.5/25/50/100

Losartan Potassium Tablets BP 12.5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg

Composition: Each film coated tablet contains:

Losartan Potassium BP/Ph Eur 12.5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg

Excipients q.s.

Colour: Titanium Dioxide

Excipients with known effect: Lactose Monohydrate

Pharmacodynamics

Losartan is a synthetic oral angiotensin-II receptor (type AT₁) antagonist. Angiotensin II, a potent vasoconstrictor, is the primary active hormone of the renin/angiotensin system and an important determinant of the pathophysiology of hypertension. Angiotensin II binds to the AT₁ receptor found in many tissues and elicits several important biological actions, including vasoconstriction and the release of aldosterone. Angiotensin II also stimulates smooth muscle cell proliferation.

Losartan selectively blocks the AT₁ receptor. Losartan and its pharmacologically active carboxylic acid metabolite E-3174 block all physiologically relevant actions of angiotensin II, regardless of the source or route of its synthesis.

Losartan does not have an agonist effect nor does it block other hormone receptors or ion channels important in cardiovascular regulation. Furthermore losartan does not inhibit ACE (kininase II), the enzyme that degrades bradykinin. Consequently, there is no potentiation of undesirable bradykinin-mediated effects.

During administration of losartan, removal of the angiotensin II negative feedback on renin secretion leads to increased plasma renin activity (PRA). Increase in the PRA leads to an increase in angiotensin II in plasma. Despite these increases, antihypertensive activity and suppression of plasma aldosterone concentration are maintained, indicating effective angiotensin II receptor blockade. After discontinuation of losartan, PRA and angiotensin II values fell within three days to the baseline values.

Both losartan and its principal active metabolite have a far greater affinity for the AT₁-receptor than for the AT₂-receptor. The active metabolite is 10 to 40 times more active than losartan on a weight for weight basis.

Pharmacokinetics

Absorption

Losartan is well absorbed and undergoes first-pass metabolism, forming an active carboxylic acid metabolite and other inactive metabolites. The systemic bioavailability of losartan tablets is approximately 33%. Mean peak concentrations of losartan and its active metabolite are reached in 1 hour and in 3-4 hours, respectively.

Distribution

Both losartan and its active metabolite are $\geq 99\%$ bound to plasma proteins, primarily albumin. The volume of distribution of losartan is 34 litres.

Biotransformation

About 14% of an intravenously or orally administered dose of losartan is converted to its active metabolite. Following oral and intravenous administration of ¹⁴C-labelled losartan potassium, circulating plasma radioactivity primarily is attributed to losartan and its active metabolite. Minimal conversion of losartan to its active metabolite was seen in about one percent of individuals studied.

In addition to the active metabolite, inactive metabolites are formed.

Elimination

Plasma clearance of losartan and its active metabolite is about 600 ml/min and 50 ml/min, respectively. Renal clearance of losartan and its active metabolite is about 74 ml/min and 26 ml/min, respectively. When losartan is administered orally, about 4% of the dose is excreted unchanged in the urine, and about 6% of the dose is excreted in the urine as active metabolite. The pharmacokinetics of losartan and its active metabolite are linear with oral losartan potassium doses up to 200 mg.

Following oral administration, plasma concentrations of losartan and its active metabolite decline poly exponentially with a terminal half-life of about 2 hours and 6-9 hours, respectively. During once-daily dosing with 100 mg, neither losartan nor its active metabolite accumulates significantly in plasma.

Both biliary and urinary excretions contribute to the elimination of losartan and its metabolites. Following an oral dose/intravenous administration of ¹⁴C-labelled losartan in man, about 35% / 43% of radioactivity is recovered in the urine and 58% / 50% in the faeces.

Therapeutic indications

- Treatment of essential hypertension in adults and in children and adolescents 6 – 18 years of age.
- Treatment of renal disease in adult patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus with proteinuria ≥ 0.5 g/day as part of an antihypertensive treatment.
- Treatment of chronic heart failure in adult patients when treatment with Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors is not considered suitable due to incompatibility, especially cough, or contraindication. Patients with heart failure who have been stabilised with an ACE inhibitor should not be switched to losartan. The patients should have a left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ and should be clinically stable and on an established treatment regimen for chronic heart failure.
- Reduction in the risk of stroke in adult hypertensive patients with left ventricular hypertrophy documented by ECG.

Posology and method of administration

Posology

Hypertension

The usual starting and maintenance dose is 50 mg once daily for most patients. The maximal antihypertensive effect is attained 3-6 weeks after initiation of therapy. Some patients may receive an additional benefit by increasing the dose to 100 mg once daily (in the morning).

Losartan may be administered with other antihypertensive agents, especially with diuretics.

Hypertensive type II diabetic patients with proteinuria ≥ 0.5 g/day

The usual starting dose is 50 mg once daily. The dose may be increased to 100 mg once daily based on blood pressure response from one month onwards after initiation of therapy. Losartan may be administered with other antihypertensive agents as well as with insulin and other commonly used hypoglycaemic agents.

Heart Failure

The usual initial dose of losartan in patients with heart failure is 12.5 mg once daily. The dose should generally be titrated at weekly intervals (i.e. 12.5 mg daily, 25 mg daily, 50 mg daily, 100 mg daily, up to a maximum dose of 150 mg once daily) as tolerated by the patient.

Reduction in the risk of stroke in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy documented by ECG

The usual starting dose is 50 mg of losartan once daily. A low dose of hydrochlorothiazide should be added and/or the dose of losartan should be increased to 100 mg once daily based on blood pressure response.

Special populations

Use in patients with intravascular volume depletion:

For patients with intravascular volume-depletion, a starting dose of 25 mg once daily should be considered.

Use in patients with renal impairment and haemodialysis patients:

No initial dosage adjustment is necessary in patients with renal impairment and in haemodialysis patients.

Use in patients with hepatic impairment:

A lower dose should be considered for patients with a history of hepatic impairment. There is no therapeutic experience in patients with severe hepatic impairment. Therefore, losartan is contraindicated in patients with severe hepatic impairment.

Paediatric population

6 months – less than 6 years

The safety and efficacy of children aged 6 months to less than 6 years has not been established.

6 years to 18 years

For patients who can swallow tablets, the recommended dose is 25 mg once daily in patients >20 to <50 kg. (In exceptional cases the dose can be increased to a maximum of 50 mg once daily). Dosage should be adjusted according to blood pressure response.

In patients >50 kg, the usual dose is 50 mg once daily. In exceptional cases the dose can be adjusted to a maximum of 100 mg once daily. Doses above 1.4 mg/kg (or in excess of 100 mg) daily have not been studied in paediatric patients.

Losartan is not recommended for use in children under 6 years old, as limited data are available in these patient groups.

It is not recommended in children with glomerular filtration rate $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, as no data are available.

Losartan is also not recommended in children with hepatic impairment.

Use in Elderly

Although consideration should be given to initiating therapy with 25 mg in patients over 75 years of age, dosage adjustment is not usually necessary for the elderly.

Method of administration

Losartan tablets should be swallowed whole with a glass of water.

Losartan tablets may be administered with or without food.

Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- 2nd and 3rd trimester of pregnancy.
- Severe hepatic impairment.
- The concomitant use of losartan with aliskiren-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or renal impairment.

Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity

Angioedema. Patients with a history of angioedema should be closely monitored.

Intestinal angioedema

Intestinal angioedema has been reported in patients treated with angiotensin II receptor antagonists, including losartan. These patients presented with abdominal pain, nausea, vomiting and diarrhoea. Symptoms resolved after discontinuation of angiotensin II receptor antagonists. If intestinal angioedema is diagnosed, losartan should be discontinued and appropriate monitoring should be initiated until complete resolution of symptoms has occurred.

Hypotension and Electrolyte/Fluid Imbalance

Symptomatic hypotension, especially after the first dose and after increasing of the dose, may occur in patients who are volume- and/or sodium-depleted by vigorous diuretic therapy, dietary salt restriction, diarrhoea or vomiting. These conditions should be corrected prior to administration of losartan, or a lower starting dose should be used. This also applies to children 6 to 18 years of age.

Electrolyte imbalances

Electrolyte imbalances are common in patients with renal impairment, with or without diabetes, and should be addressed. In type 2 diabetic patients with nephropathy, the incidence of hyperkalaemia was higher in the group treated with losartan as compared to the placebo group. Therefore, the plasma concentrations of potassium as well as creatinine clearance values should be closely monitored, especially patients with heart failure and a creatinine clearance between 30-50 ml/min should be closely monitored.

The concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, potassium-containing salt substitutes, or other drugs that may increase serum potassium with losartan is not recommended.

Hepatic impairment

Based on pharmacokinetic data which demonstrate significantly increased plasma concentrations of losartan in cirrhotic patients, a lower dose should be considered for patients with a history of hepatic impairment. There is no therapeutic experience with losartan in patients with severe hepatic impairment. Therefore losartan must not be administered in patients with severe hepatic impairment.

Losartan is not recommended in children with hepatic impairment.

Renal impairment

As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin system, changes in renal function including renal failure have been reported. As with other medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system, increases in blood urea and serum creatinine have also been reported in patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney; these changes in renal function may be reversible upon discontinuation of therapy. Losartan should be used with caution in patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney.

Use in paediatric patients with renal impairment

Losartan is not recommended in children with glomerular filtration rate $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ as no data are available.

Renal function should be regularly monitored during treatment with losartan as it may deteriorate. This applies particularly when losartan is given in the presence of other conditions (fever, dehydration) likely to impair renal function.

Concomitant use of losartan and ACE-inhibitors has shown to impair renal function. Therefore, concomitant use is not recommended.

Renal transplantation

There is no experience in patients with recent kidney transplantation.

Primary hyperaldosteronism

Patients with primary aldosteronism generally will not respond to antihypertensive medicinal products acting through inhibition of the renin-angiotensin system. Therefore, the use of losartan is not recommended.

Coronary heart disease and cerebrovascular disease

As with any antihypertensive agents, excessive blood pressure decrease in patients with ischaemic cardiovascular and cerebrovascular disease could result in a myocardial infarction or stroke.

Heart failure

In patients with heart failure, with or without renal impairment, there is - as with other medicinal products acting on the renin-angiotensin system - a risk of severe arterial hypotension, and (often acute) renal impairment.

There is no sufficient therapeutic experience with losartan in patients with heart failure and concomitant severe renal impairment, in patients with severe heart failure (NYHA class IV) as well as in patients with heart failure and symptomatic life-threatening cardiac arrhythmias. Therefore, losartan should be used with caution in these patient groups. The combination of losartan with a beta-blocker should be used with caution.

Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy

As with other vasodilators, special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral stenosis, or obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Excipients

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Pregnancy

Losartan should not be initiated during pregnancy. Unless continued losartan therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with losartan should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Other warnings and precautions

As observed for angiotensin converting enzyme inhibitors, losartan and the other angiotensin antagonists are apparently less effective in lowering blood pressure in black people than in non-blacks, possibly because of higher prevalence of low-renin states in the black hypertensive population.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

There is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia, and decreased renal function. Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is therefore not recommended.

If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure.

ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Other antihypertensive agents may increase the hypotensive action of losartan. Concomitant use with other substances which may induce hypotension as an adverse reaction may increase the risk of hypotension.

Losartan is predominantly metabolised by cytochrome P450 (CYP) 2C9 to the active carboxylic acid metabolite. Fluconazole decreases the exposure to the active metabolite by approximately 50%. Concomitant treatment of losartan with rifampicin gave a 40% reduction in plasma concentration of the active metabolite. The clinical relevance of this effect is unknown. No difference in exposure was found with concomitant treatment with fluvastatin. As with other medicinal products that block angiotensin II or its effects, concomitant use of other medicinal products which retain potassium or may increase potassium levels, potassium supplements or salt substitutes containing potassium may lead to increases in serum potassium. Co-medication is not advisable.

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors. Very rare cases have also been reported with angiotensin II receptor antagonists. Co-administration of lithium and losartan should be undertaken with caution. If this combination proves essential, serum lithium level monitoring is recommended during concomitant use.

When angiotensin II antagonists are administered simultaneously with NSAIDs, attenuation of the antihypertensive effect may occur. Concomitant use of angiotensin II antagonists or diuretics and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function, including possible acute renal failure, and an increase in serum potassium, especially in patients with poor pre-existing renal function. The combination should be administered with caution, especially in the elderly. Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring renal function after initiation of concomitant therapy, and periodically thereafter.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia, and decreased renal function compared to the use of a single RAAS-acting agent.

Grapefruit juice contains components that inhibit CYP450 enzymes and may lower the concentration of the active metabolite of losartan which may reduce the therapeutic effect. Consumption of grapefruit juice should be avoided while taking losartan tablets.

Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The use of losartan is not recommended during the first trimester of pregnancy. The use of losartan is contraindicated during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy.

Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with Angiotensin II Receptor Inhibitors (AIIIRAs), similar risks may exist for this class of

medicinal products. Unless continued AllRA therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with losartan should be stopped immediately and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Exposure to AllRA therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity and neonatal toxicity.

Should exposure to losartan have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended.

Infants whose mothers have taken losartan should be closely observed for hypotension.

Breastfeeding

Because no information is available regarding the use of losartan during breastfeeding, losartan is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breastfeeding are preferable, especially while nursing a new-born or preterm infant.

Undesirable effects

The frequency of adverse reactions listed below is defined using the following convention:

Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$, to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$, to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic system disorders

Common: anaemia

Not known: anaemia, Thrombocytopaenia

Immune system disorders

Rare: Hypersensitivity reactions, anaphylactic reactions, angioedema, and vasculitis

Psychiatric disorders

Not known: depression

Nervous system disorders

Common: dizziness

Uncommon: somnolence, headache, sleep disorders

Rare: paraesthesia

Not known: migraine, dysgeusia

Ear and labyrinth disorders

Common: vertigo

Not known: tinnitus

Cardiac disorders

Uncommon: palpitations, angina pectoris

rare: syncope, atrial fibrillation, cerebrovascular accident

Vascular disorders

Common: hypotension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: dyspnoea, cough

Gastrointestinal disorders

Uncommon: abdominal pain, obstipation, diarrhoea, nausea, vomiting

Rare: intestinal angioedema

Hepatobiliary disorders

Not known: Pancreatitis, liver function abnormalities

Rare: Hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Urticaria, pruritus, rash, photosensitivity

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Not known: Myalgia, arthralgia, rhabdomyolysis

Renal and urinary disorders

Common: Renal impairment, renal failure

Reproductive system and breast disorders

Not known: erectile dysfunction / impotence

General disorders and administration site conditions

Common: fatigue, asthenia

Uncommon: oedema

Not known: malaise

Overdose

Symptoms of intoxication

Overdose would be hypotension and tachycardia. Bradycardia could occur from parasympathetic stimulation.

Treatment of intoxication

If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted.

Measures are depending on the time of medicinal product intake and kind and severity of symptoms. Stabilisation of the cardiovascular system should be given priority. After oral intake, the administration of a sufficient dose of activated charcoal is indicated. Afterwards, close monitoring of the vital parameters should be performed. Vital parameters should be corrected if necessary.

Neither losartan nor the active metabolite can be removed by haemodialysis.

Storage

Do not store above 30°C. Protect from light and moisture. Keep out of reach of children.

Prescription only medicine.

Date of publication/ review: 05/2025.

If you have any questions about this product or would like to report an adverse reaction contact us by phone / email: +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com

LYIZAR 12.5/25/50/100

Losartan Potassium Comprimés BP 12,5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg

Composition: Chaque comprimé pelliculé contient:

Losartan Potassium BP/Ph Eur 12.5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg

Excipients q.s.p.

Couleur: Dioxyde de titane

Excipients à effet notoire: Lactose monohydraté

Pharmacodynamique

Le losartan est un antagoniste orale synthétique du récepteur de l'angiotensine-II (type AT1). L'angiotensine II, un vasoconstricteur puissant, est l'hormone active primaire du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la pathophysiologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie au récepteur AT1 trouvé dans de nombreux tissus et déclenche plusieurs actions biologiques importantes, y compris la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan bloque sélectivement le récepteur AT1. Le losartan et son métabolite acide carboxylique pharmacologiquement actif, l'E-3174, bloquent toutes les actions physiologiquement pertinentes de l'angiotensine II, quelle que soit la source ou la voie de sa synthèse.

Le losartan n'a pas d'effet agoniste et ne bloque les autres récepteurs hormonaux ou les canaux ioniques importants dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), l'enzyme qui dégrade la bradykinine. Par conséquent, il n'y a aucune potentialisation des effets indésirables médiés par la bradykinine.

Pendant l'administration de losartan, l'élimination de la rétroaction négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP). L'augmentation de l'ARP entraîne une augmentation de l'angiotensine II dans le plasma. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertenseur et la suppression de la concentration plasmatique d'aldostérone sont maintenues, ce qui indique un blocage efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt de losartan, les valeurs de l'ARP et de l'angiotensine II ont chuté dans les trois prochains jours jusqu'aux valeurs de départ.

Le losartan et son principal métabolite actif ont une beaucoup plus grande affinité pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2. Le métabolite actif est 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.

Pharmacocinétique

Absorption

Le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, formant un métabolite actif d'acide carboxylique et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33%. Les concentrations maximales moyennes de losartan et son métabolite actif sont atteintes en 1 heure et en 3 à 4 heures, respectivement.

Distribution

Le losartan et son métabolite actif sont $\geq 99\%$ liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Le volume de distribution de losartan est de 34 litres.

Biotransformation

Environ 14% d'une dose de losartan administrée par voie orale ou intraveineuse est convertie en son métabolite actif. Après l'administration orale et intraveineuse de losartan potassique marqué au ^{14}C , la radioactivité plasmatique en circulation est principalement attribuée au losartan et à son métabolite actif. Une conversion minimale de losartan en son métabolite actif a été observée chez environ un pour cent des individus étudiés.

En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs sont formés.

Élimination

La clairance plasmatique de losartan et de son métabolite actif est d'environ 600 ml/min et 50 ml/min, respectivement. La clairance rénale de losartan et de son métabolite actif est d'environ 74 ml/min et 26 ml/min, respectivement. Lorsque le losartan est administré par voie orale, environ 4% de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et environ 6% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif sont linéaires avec les doses orales de losartan potassique allant jusqu'à 200 mg.

Après l'administration orale, les concentrations plasmatiques de losartan et de son métabolite actif diminuent polyexponentiellement, avec une demi-vie terminale d'environ 2 heures et 6 à 9 heures, respectivement. Au cours de l'administration unique quotidienne de 100 mg, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de manière significative dans le plasma.

Les excrétions biliaires et urinaires contribuent à l'élimination du losartan et de ses métabolites. Après une administration orale / intraveineuse de losartan marqué au ^{14}C chez les humains, environ 35% / 43% de la radioactivité sont récupérés dans l'urine et 58% / 50% dans les selles.

Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes ainsi que chez les enfants et les adolescents entre 6 et 18 ans.
- Traitement de la maladie rénale chez les patients adultes souffrant d'hypertension et de diabète sucré avec une protéinurie $\geq 0,5$ g/jour dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.
- Traitement d'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes lorsque le traitement avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) n'est pas considéré comme approprié en raison d'une incompatibilité, en particulier la toux, ou contre-indiqué. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui ont été stabilisés avec un inhibiteur de l'ECA ne doivent pas passer au losartan. Les patients devraient avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ et devraient être cliniquement stables et suivre un schéma thérapeutique établi pour l'insuffisance cardiaque chronique.
- Réduction du risque d'AVC chez les patients hypertendus adultes présentant une hypertrophie ventriculaire gauche documentée par ECG.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

La dose initiale et d'entretien habituelle est de 50 mg une fois par jour pour la plupart des patients. L'effet antihypertensif maximal est atteint 3 à 6 semaines après l'initiation du traitement. Certains patients peuvent profiter d'un avantage supplémentaire en augmentant la dose à 100 mg une fois par jour (le matin).

Le losartan peut être administré avec d'autres agents antihypertenseurs, en particulier avec des diurétiques.

Patients hypertendus atteints de diabète de type 2 avec une protéinurie $\geq 0,5$ g/jour

La dose initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse de la pression artérielle à partir d'un mois après l'initiation du traitement. Le losartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs ainsi qu'avec de l'insuline et d'autres agents hypoglycémiants couramment utilisés.

Insuffisance cardiaque

La dose initiale habituelle de losartan est de 12,5 mg une fois par jour chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. La dose doit généralement être titrée à des intervalles hebdomadaires (c.-à-d. 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour, 100 mg par jour, jusqu'à une dose maximale de 150 mg une fois par jour), selon la tolérance du patient.

Réduction du risque d'AVC chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche documentée par ECG

La dose initiale habituelle est de 50 mg de losartan une fois par jour. Une faible dose d'hydrochlorothiazide doit être ajoutée et/ou la dose de losartan doit être augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse de la pression artérielle.

Populations particulières

Utilisation chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire :

Pour les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire, une dose initiale de 25 mg une fois par jour devrait être envisagée.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale et les patients sous hémodialyse :

Aucun ajustement posologique initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale et les patients sous hémodialyse.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique :

Une dose plus faible devrait être envisagée pour les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'existe aucune expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, losartan est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

6 mois - moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité chez les enfants de 6 mois à moins de 6 ans n'ont pas été établies.

6 ans à 18 ans

Pour les patients qui peuvent avaler les comprimés en entier, la dose recommandée est de 25 mg une fois par jour chez les patients > 20 à < 50 kg. (Dans les cas exceptionnels, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 50 mg une fois par jour). La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la pression artérielle.

Chez les patients > 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans les cas exceptionnels, la dose peut être ajustée jusqu'à un maximum de 100 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou supérieure à 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

Le losartan n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants de moins de 6 ans étant donné qu'il n'existe pas assez de données disponibles chez ce groupe de patients.

Le losartan est déconseillé chez les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m² étant donné qu'aucune donnée n'est disponible.

Le losartan est également déconseillé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique.

Utilisation chez les personnes âgées

Bien qu'il faille envisager d'initier le traitement avec une dose de 25 mg chez les patients de plus de 75 ans, aucun ajustement posologique n'est généralement nécessaire pour les personnes âgées.

Mode d'administration

Les comprimés de Losartan doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Les comprimés de Losartan peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- 2ème et 3ème trimestre de la grossesse.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante de losartan avec des produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Œdème de Quincke Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke doivent être étroitement surveillés.

Œdème de Quincke intestinal

Un œdème de Quincke intestinal a été rapporté chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le losartan. Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En cas de diagnostic d'œdème de Quincke intestinal, le losartan doit être arrêté immédiatement.

et une surveillance appropriée doit être initiée jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

Une hypotension symptomatique, surtout après la première dose et après l'augmentation de la dose, peut se produire chez les patients qui sont appauvris en volume et/ou en sodium en raison d'un traitement diurétique vigoureux, un régime alimentaire hyposodé, une diarrhée ou des vomissements. Ces conditions devraient être corrigées avant l'administration du losartan, ou sinon une dose initiale plus faible devrait être utilisée. Cela s'applique également aux enfants de 6 à 18 ans.

Déséquilibres électrolytiques

Les déséquilibres électrolytiques sont courants chez les patients présentant une insuffisance rénale, avec ou sans diabète, et il convient de les traiter. Chez les patients diabétiques de type 2 atteints de néphropathie, l'incidence de l'hyperkaliémie était plus élevée dans le groupe traité par losartan que dans le groupe placebo. Par conséquent, les concentrations plasmatiques du potassium ainsi que les valeurs de clairance de la créatinine doivent être étroitement surveillées, de même que les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque et présentant une clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml / min.

L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter le potassium sérique avec le losartan est déconseillée.

Insuffisance hépatique

Sur la base des données pharmacocinétiques qui démontrent des concentrations plasmatiques de losartan significativement plus élevées chez les patients cirrhotiques, une dose plus faible devrait être envisagée pour les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'existe aucune expérience thérapeutique avec le losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, le losartan ne doit pas être administrer chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Le losartan est déconseillé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine, des changements dans la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, ont été rapportés. Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose biliaire de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur un rein unique ; ces changements de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Le losartan doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose biliaire de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur un rein unique.

Utilisation chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale

Le losartan est déconseillé chez les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m² étant donné qu'aucune donnée n'est disponible.

La fonction rénale doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par losartan car elle peut se détériorer. Cela s'applique en particulier lorsque le losartan est administré en présence d'autres conditions (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale. L'utilisation concomitante de losartan et d'inhibiteurs de l'ECA altère la fonction rénale. Par conséquent, l'utilisation concomitante est déconseillée.

Grefe rénale

Il n'existe aucune expérience thérapeutique chez les patients ayant subi une greffe rénale récente.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients souffrant d'aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs qui agissent à travers l'inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation de losartan est déconseillée.

Maladie coronarienne et maladie cérébrovasculaire

Comme avec tous les agents antihypertenseurs, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale, il existe - comme avec d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine - un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë).

Il n'existe pas assez d'expérience thérapeutique avec le losartan chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale sévère concomitante, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère (classe IV de NYHA) ainsi que chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'arythmie cardiaque symptomatique potentiellement mortelle. Par conséquent, le losartan doit être utilisé avec prudence chez ces groupes de patients. La combinaison de losartan avec un bêta-bloquant doit être utilisée avec prudence. Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un problème de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Grossesse

Le losartan ne doit pas être initié pendant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par losartan ne soit considérée comme essentielle, les patients qui envisagent une grossesse

devraient être prescrits d'autres traitements antihypertenseurs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est confirmée, le traitement par losartan devrait être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif devrait être initié.

Autres mises en garde et précautions

Comme observé pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le losartan et les autres antagonistes de l'angiotensine sont apparemment moins efficaces dans l'abaissement de la pression artérielle chez les personnes de race noire que chez ceux qui ne le sont pas, possiblement en raison de la prévalence plus élevée des états de faible rénine dans la population hypertendue de race noire.

Double blocus du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAAS)

Il est prouvé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale. Le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est donc déconseillé.

Si un traitement à double blocage est considéré comme absolument nécessaire, cela ne doit se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et le patient doit être soumis à une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

D'autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter l'action hypotensive de losartan. L'utilisation concomitante avec d'autres substances qui peuvent induire une hypotension en tant qu'effet indésirable peut augmenter le risque d'hypotension.

Le losartan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en métabolite carboxy-acide actif. Le fluconazole réduit l'exposition au métabolite actif d'environ 50%. Le traitement concomitant de losartan avec la rifampicine a apporté une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif de 40%. La pertinence clinique de cet effet n'est pas connue. En ce qui concerne l'exposition, aucune différence n'a été observée dans le traitement concomitant avec la fluvastatine.

Comme avec d'autres médicaments qui bloquent l'angiotensine II ou ses effets, l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui retiennent le potassium ou qui peuvent augmenter les taux de potassium, ainsi que les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium, peut conduire à une augmentation du potassium sérique. La co-administration de médicaments n'est pas conseillée.

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. De très rares cas ont également été rapportés avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La co-administration de lithium et de losartan doit être effectuée avec

prudence. Si cette combinaison s'avère nécessaire, une surveillance du taux sérique de lithium est recommandée pendant l'utilisation concomitante.

Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire lorsque des antagonistes de l'angiotensine II et des AINS sont administrés en concomitance. L'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë et une augmentation du potassium sérique, en particulier chez les patients présentant une mauvaise fonction rénale préexistante. La combinaison doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il convient d'envisager de surveiller la fonction rénale après l'initiation du traitement concomitant, et de manière périodique par la suite.

Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'effets indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul agent SRAA.

Le jus de pamplemousse contient des composants qui inhibent les enzymes CYP450 et peuvent diminuer la concentration du métabolite actif du losartan, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée lors de la prise de comprimés de losartan.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de losartan n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. L'utilisation de losartan est contre-indiquée pendant le 2ème et 3ème trimestre de la grossesse.

Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque avec les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (IRAI), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins que la poursuite du traitement par IRAI ne soit considérée comme essentielle, les patients qui envisagent une grossesse devraient être prescrits d'autres traitements antihypertenseurs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est confirmée, le traitement par losartan devrait être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif devrait être initié.

L'exposition aux ARA II au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse est connue pour induire une foetotoxicité et une toxicité néonatale chez les humains.

Si une exposition au losartan a eu lieu à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer un contrôle par ultrasons de la fonction rénale et du crâne.

Les nourrissons dont les mères ont pris du losartan devraient être étroitement observés pour des signes d'hypotension.

Allaitement

Parce qu'aucune information n'est disponible concernant l'utilisation du losartan pendant l'allaitement, le losartan est déconseillé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement maternel sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré.

Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables présentés est définie en utilisant la convention suivante: Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : anémie

Fréquence indéterminée : anémie, thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, et vascularite

Troubles psychiatriques

Fréquence indéterminée : dépression

Troubles du système nerveux

Fréquent : étourdissements

Peu fréquent : somnolence, mal de tête, troubles du sommeil

Rare : paresthésie

Fréquence indéterminée : migraine, dysgueusie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : vertige

Fréquence indéterminée : acouphène

Troubles cardiaques

Peu fréquent : palpitations, angine de poitrine

rare : syncope, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral

Troubles vasculaires

Fréquent : hypotension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquent : dyspnée, toux

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquent : douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausée, vomissement

Rare : œdème de Quincke intestinal

Troubles hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Pancréatite, anomalies de la fonction hépatique

Rare : Hépatite

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : urticaire, prurit, éruption cutanée, photosensibilité

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Fréquence indéterminée : Myalgie, arthralgie, rhabdomyolyses

Troubles rénaux et urinaires

Fréquent : dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Fréquence indéterminée : dysfonction érectile / impuissance

Troubles généraux et conditions au site d'administration

Fréquent : fatigue, asthénie

Peu fréquent : œdème

Fréquence indéterminée : malaise

Surdosage

Symptômes d'intoxication

Un surdosage peut entraîner une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait se produire par stimulation parasympathique.

Traitement de l'intoxication

Si une hypotension symptomatique se produit, un traitement de soutien doit être instauré.

Les mesures dépendent du moment auquel le médicament a été pris et de la nature et de la gravité des symptômes. La stabilisation du système cardiovasculaire devrait être prioritaire.

Après l'absorption orale, l'administration d'une dose suffisante de charbon activé est indiquée. Ensuite, un suivi étroit des paramètres vitaux doit être effectué. Les paramètres vitaux doivent être corrigés si nécessaire.

Ni losartan ni le métabolite actif ne peut être éliminé par hémodialyse.

Conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité. Garder hors de la portée des enfants.

Médicament délivré sur ordonnance seulement.

Date de publication / révision: 05/2025.

Si vous avez des questions sur ce produit ou si vous souhaitez signaler un effet indésirable contactez-nous par téléphone / email: +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com

LYIZAR 12.5/25/50/100

Losartana Potássio Comprimidos BP 12.5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg

Composição: Cada comprimido revestido por película contém:

Losartana Potássio BP/Ph Eur 12.5 mg / 25 mg / 50 mg / 100mg

Excipientes q.s.

Cor: Dióxido de titânio

Excipientes com efeito conhecido: Monohidrato de lactose

Farmacodinâmica

Losartana é um antagonista sintético oral do receptor da angiotensina-II (tipo AT1). A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é o principal hormônio ativo do sistema renina/angiotensina e um importante determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II se liga ao receptor AT1 encontrado em muitos tecidos e provoca várias ações biológicas importantes, incluindo a vasoconstrição e a liberação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação de células musculares lisas.

Losartana bloqueia seletivamente o receptor AT1. A losartana e seu metabólito farmacologicamente ativo de ácido carboxílico E-3174 bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da fonte ou via de sua síntese.

A losartana não tem um efeito agonista nem bloqueiam os restantes receptores hormonais ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Além disso, a losartana não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, não ocorre potencialização dos efeitos indesejáveis mediados pela bradicinina.

Durante a administração de losartana, a remoção do feedback negativo da angiotensina II na secreção de renina leva ao aumento da atividade da renina plasmática (ARP). O aumento do ARP leva ao aumento da angiotensina II no plasma. Apesar destes aumentos, a atividade anti-hipertensiva e a supressão da concentração plasmática de aldosterona são mantidas, indicando um bloqueio eficaz do receptor da angiotensina II. Após a descontinuação da losartana, os valores da ARP e da angiotensina II caíram em três dias para os valores basais. Tanto a losartana como o seu principal metabólito ativo têm muito mais afinidade pelo receptor-AT1 do que para o receptor-AT2. O metabólito ativo é 10 a 40 vezes mais ativo que a losartana numa base de peso para peso.

Farmacocinética

Absorção

A losartana é bem absorvida e é sujeita a metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ativo de ácido carboxílico e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartana é de aproximadamente 33%. A média das concentrações máximas de losartana e do metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente.

Distribuição

Tanto a losartana como o seu metabólito ativo apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas $\geq 99\%$, principalmente à albumina. O volume de distribuição da losartana é de 34 litros.

Biotransformação

Cerca de 14% de uma dose de losartana administrada por via intravenosa ou oral é convertida em seu metabólito ativo. Após a administração oral e intravenosa de losartana potássica marcada com ^{14}C , a radioatividade plasmática circulante é atribuída principalmente à losartana e ao metabólito ativo. Foi observada uma conversão mínima de losartana em seu metabólito ativo em cerca de um por cento dos indivíduos estudados. Além do metabólito ativo, são formados metabólitos inativos.

Eliminação

A depuração plasmática de losartana e do metabólito ativo é de cerca de 600 ml/min e 50 ml/min, respectivamente. A depuração renal de losartana e do metabólito ativo é de cerca de 74 ml/min e 26 ml/min, respectivamente. Quando losartana é administrado por via oral, cerca de 4% da dose é excretada inalterada na urina, e cerca de 6% da dose é excretada na urina como metabólito ativo. A farmacocinética da losartana e do seu metabólito ativo é linear com doses orais de losartana potássica de até 200 mg.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas de losartana e do metabólito ativo declinam poli exponencialmente com uma meia-vida terminal de cerca de 2 horas e 6-9 horas, respectivamente. Durante a administração única diária de 100 mg, nem a losartana nem o metabólito ativo se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar quanto a urinária contribuem para a eliminação da losartana e dos metabólitos. Após uma dose oral/administração intravenosa de losartana marcada com ^{14}C em humanos, cerca de 35% / 43% da radioatividade é recuperada na urina e 58% / 50% nas fezes.

Indicações terapêuticas

- Tratamento de pacientes com hipertensão essencial em adultos e em crianças e adolescentes dos 6 - 18 anos de idade.
- Tratamento da doença renal em pacientes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 com proteinúria $\geq 0,5$ g/dia como parte de um tratamento anti-hipertensivo.
- Tratamento da insuficiência cardíaca crônica em pacientes adultos quando o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) não é considerado adequado devido à incompatibilidade, especialmente tosse, ou a contraindicação. Os pacientes com insuficiência cardíaca que foram estabilizados com um inibidor da ECA, não devem mudar para losartana. Os pacientes devem ter uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$, estar clinicamente estáveis e em um regime de tratamento estabelecido para a insuficiência cardíaca crônica.
- Redução do risco de acidente vascular cerebral em pacientes adultos hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG.

Posologia e modo de administração

Posologia

Hipertensão

A dose habitual inicial e de manutenção é de 50 mg uma vez ao dia para a maioria dos pacientes. O efeito anti-hipertensivo máximo é atingido 3-6 semanas após o início da terapia. Alguns pacientes podem receber um benefício adicional aumentando a dose para 100 mg uma vez ao dia (pela manhã).

Losartana pode ser administrada com outros agentes anti-hipertensivos, especialmente com diuréticos.

Pacientes diabéticos tipo II hipertensos com proteinúria $\geq 0,5$ g/dia

A dose inicial usual é de 50 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia com base na resposta da pressão arterial após um mês do início da terapia. Losartana pode ser administrada com outros agentes anti-hipertensivos, bem como com insulina e outros agentes hipoglicemiantes comumente usados.

Insuficiência Cardíaca

A dose inicial habitual de losartana em pacientes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg uma vez ao dia. A dose geralmente deve ser titulada em intervalos semanais (ou seja, 12,5 mg por dia, 25 mg por dia, 50 mg por dia, 100 mg por dia, até uma dose máxima de 150 mg uma vez por dia), conforme tolerado pelo paciente.

Redução do risco de acidente vascular cerebral em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG

A dose inicial habitual é de 50 mg de losartana uma vez ao dia. Deve ser adicionada uma dose baixa de hidroclorotiazida e/ou a dose de losartana deve ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia, com base na resposta da pressão arterial.

Populações especiais

Uso em pacientes com depleção de volume intravascular:

Para pacientes com depleção de volume intravascular, deve ser considerada uma dose inicial de 25 mg uma vez ao dia.

Uso em pacientes com disfunção renal e pacientes em hemodiálise:

Não é necessário ajuste posológico inicial em pacientes com disfunção renal e em pacientes em hemodiálise.

Pacientes com disfunção hepática:

Deve ser considerada uma dose mais baixa em, pacientes com histórico de insuficiência hepática. Não existe experiência terapêutica em pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, a losartana é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

População pediátrica

6 meses – menos de 6 anos de idade

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças entre os 6 meses e menores de 6 anos de idade.

6 anos a 18 anos de idade

Para pacientes que conseguem engolir comprimidos, a dose recomendada é de 25 mg uma vez ao dia em pacientes com peso >20 e <50 kg. (Em casos excepcionais, a dose pode ser aumentada até um máximo de 50 mg uma vez ao dia). A dosagem deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Em pacientes com >50 kg, a dose habitual é 50 mg uma vez ao dia. Em casos excepcionais, a dose pode ser ajustada até um máximo de 100 mg uma vez ao dia. Não foram estudadas doses superiores a 1,4 mg/kg (ou acima de 100 mg) por dia em pacientes pediátricos.

O uso de losartana não é recomendado em crianças menores de 6 anos de idade, pois os dados disponíveis existentes sobre esses grupos de pacientes são limitados.

Não é recomendado em crianças com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73 m², pois não existem dados disponíveis.

Losartana também não é recomendada em crianças com insuficiência hepática.

Uso em Idosos

Embora deva ser considerado iniciar a terapia com 25 mg em pacientes com mais de 75 anos de idade, geralmente não é necessário o ajuste da dosagem em idosos.

Modo de administração

Os comprimidos de losartana devem ser engolidos inteiros com um copo de água.

Os comprimidos de losartana podem ser administrados com ou sem alimentos.

Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- 2º e 3º trimestre de gravidez.
- Disfunção hepática grave.
- O uso concomitante de losartana com produtos contendo aliscireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal.

Advertências e precauções especiais de uso

Hipersensibilidade

Angioedema. Os pacientes com histórico de angioedema devem ser monitorados de perto.

Angioedema intestinal

Foi relatado angioedema intestinal em pacientes tratados com antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo losartana. Esses pacientes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas foram resolvidos após a descontinuação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, a losartana deve ser descontinuada e deve ser iniciado o monitoramento adequado até que os sintomas estejam completamente resolvidos.

Hipotensão e Desequilíbrio Eletrolítico/Fluidos

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose e após o aumento da dose, em pacientes com depleção de volume e/ou sódio devido a terapia diurética vigorosa, restrição alimentar de sal, diarreia ou vômito. Essas condições devem ser corrigidas antes da administração de losartana, ou deve ser usada uma dose inicial mais baixa. Isto também se aplica a crianças de 6 a 18 anos de idade.

Desequilíbrios eletrolíticos

Os desequilíbrios eletrolíticos são comuns em pacientes com insuficiência renal, com ou sem diabetes, e devem ser tratados. Em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia, a incidência de hipercalemia foi maior no grupo tratado com losartana em comparação ao grupo placebo. Portanto, as concentrações plasmáticas de potássio, bem como os valores de depuração de creatinina, devem ser monitoradas de perto, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e depuração de creatinina entre 30-50 ml/min.

O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar o potássio sérico com losartana não é recomendado.

Disfunção hepática

Com base em dados farmacocinéticos que demonstram concentrações plasmáticas significativamente aumentadas de losartana em pacientes cirróticos, deve ser considerada uma dose mais baixa em pacientes com histórico de insuficiência hepática. Não existe experiência terapêutica de losartana em pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, losartana não deve ser administrada em pacientes com insuficiência hepática grave. Losartana também não é recomendada em crianças com insuficiência hepática.

Disfunção renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal. Assim como ocorre com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, também foram relatados aumentos na ureia sanguínea e na creatinina sérica em pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de um rim único; essas alterações na função renal podem ser reversíveis após a descontinuação da terapia. A losartana deve ser usada com cautela em pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de um rim único.

Uso em pacientes pediátricos com insuficiência renal

A losartana não é recomendada em crianças com taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73 m², pois não existem dados disponíveis.

A função renal deve ser monitorada regularmente durante o tratamento com losartana, uma vez que esta pode piorar. Isso se aplica particularmente quando a losartana é administrado na presença de outras condições (febre, desidratação) que podem prejudicar a função renal. O uso concomitante de losartana e inibidores da ECA demonstrou prejudicar a função renal. Portanto, o uso concomitante não é recomendado.

Transplante renal

Não existe experiência em pacientes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

Pacientes com aldosteronismo primário geralmente não respondem a medicamentos anti-hipertensivos que atuam por meio da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, o uso de losartana não é recomendado.

Doença cardíaca coronariana e doença cerebrovascular

Como acontece com qualquer agente anti-hipertensivo, a redução excessiva da pressão arterial em pacientes com doença cardiovascular e cerebrovascular isquêmica pode resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Insuficiência cardíaca

Em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal, existe - como ocorre com outros medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina - risco de hipotensão arterial grave e insuficiência renal (frequentemente aguda).

Não existe experiência terapêutica suficiente com losartana em pacientes com insuficiência cardíaca e insuficiência renal grave concomitante, em pacientes com insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA), bem como em pacientes com insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente fatais. Portanto, a losartana deve ser usada com cautela nesses grupos de pacientes. A combinação de losartana com um betabloqueador deve ser usada com cautela.

Estenose da válvula aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Assim como com outros vasodilatadores, é indicado cuidado especial em pacientes que sofrem deestenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Gravidez

O tratamento com losartana não deve ser iniciado durante a gravidez. A menos que a continuação da terapia com losartana seja considerada essencial, as pacientes que planejam engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensivos alternativos que tenham um perfil de segurança estabelecido para uso na gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com losartana deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapia alternativa.

Outras advertências e precauções

Conforme observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, a losartana e os outros antagonistas da angiotensina são aparentemente menos eficazes na redução da

pressão arterial em pessoas negras do que em pessoas não negras, possivelmente devido à maior prevalência de estados de baixa renina na população negra hipertensa.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existem evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal. Portanto, o bloqueio duplo do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou aliscireno não é recomendado.

Se a terapia de bloqueio duplo for considerada absolutamente necessária, a mesma só deve ser utilizada sob supervisão de um especialista e sujeita ao monitoramento frequente e rigoroso da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os restantes agentes anti-hipertensivos podem aumentar a ação hipotensiva da losartana. O uso concomitante com outras substâncias que podem induzir hipotensão como reação adversa pode aumentar o risco de hipotensão.

A losartana é metabolizada predominantemente pelo citocromo P450 (CYP) 2C9 no metabólito ativo de ácido carboxílico. O fluconazol diminui a exposição ao metabólito ativo em aproximadamente 50%. O tratamento concomitante de losartana com rifampicina causou uma redução de 40% na concentração plasmática do metabólito ativo. A relevância clínica deste efeito é desconhecida. Não foi encontrada diferença na exposição com o tratamento concomitante com fluvastatina.

Assim como ocorre com outros medicamentos que bloqueiam a angiotensina II ou seus efeitos, o uso concomitante de outros medicamentos que retêm potássio ou podem aumentar os níveis de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio pode levar a aumentos no potássio sérico. Não é aconselhável a medicação concomitante.

Foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. Também foram relatados casos muito raros com antagonistas dos receptores da angiotensina II. A coadministração de lítio e losartana deve ser realizada com cautela. Se esta combinação for essencial, recomenda-se o monitoramento do nível sérico de lítio durante o uso concomitante.

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs, pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de antagonistas da angiotensina II ou diuréticos e AINEs pode levar a um risco aumentado de piora da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e aumento do potássio sérico, especialmente em pacientes com função renal deficiente preexistente. A combinação deve ser administrada com cautela, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal após o início da terapia concomitante e, posteriormente, periodicamente.

O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por meio do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou

aliscireno está associado a uma maior frequência de eventos adversos, como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal, em comparação ao uso de um único agente com ação sobre o SRAA.

O suco de toranja contém componentes que inibem as enzimas CYP450 e podem diminuir a concentração do metabólito ativo da losartana, o que pode reduzir o efeito terapêutico. Deve ser evitado o consumo de suco de toranja enquanto estiver a tomar comprimidos de losartana.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

O uso de losartana não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. O uso de losartana é contraindicado durante os 2º e 3º trimestre de gravidez.

As evidências epidemiológicas sobre o risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez não foram conclusivas; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. Embora não haja dados epidemiológicos controlados sobre o risco com Inibidores do Receptor da Angiotensina II (IRAIIs), podem existir riscos semelhantes para esta classe de medicamentos. A menos que a continuação da terapia com IRAII seja considerada essencial, as pacientes que planejam engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensivos alternativos que tenham um perfil de segurança estabelecido para uso na gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com losartana deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapia alternativa.

Sabe-se que a exposição à terapia com IRAII durante o segundo e terceiro trimestres induz toxicidade fetal e neonatal em seres humanos.

Caso a exposição à losartana tenha ocorrido a partir do segundo trimestre da gravidez, recomenda-se a realização de ultrassonografia da função renal e do crânio.

Os bebês cujas mães tomaram losartana devem ser monitorados de perto para verificar se existe hipotensão.

Amamentação

Como não existem informações disponíveis sobre o uso de losartana durante a amamentação, não se recomenda a losartana e são preferíveis tratamentos alternativos com perfis de segurança mais bem estabelecidos durante a amamentação, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou prematuro.

Efeitos colaterais

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida usando a seguinte convenção: Muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$); muito raros ($< 1/10,000$); desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Comuns: anemia

Desconhecido: anemia, trombocitopenia

Distúrbios do sistema imunitário

Raros: Reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas, angioedema e vasculite

Distúrbios psiquiátricos

Desconhecido: depressão

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: tonturas

Pouco frequentes: sonolência, cefaleia, distúrbios do sono

Raros: parestesia

Desconhecido: enxaqueca, disgeusia

Distúrbios do ouvido e labirinto

Comuns: vertigem

Desconhecido: zumbido

Distúrbios cardíacos

Incomuns: palpitações, angina de peito

Raros: síncope, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral

Distúrbios vasculares

Comuns: hipotensão

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomuns: dispneia, tosse

Distúrbios gastrointestinais

Incomuns: dor abdominal, constipação, diarreia, náuseas, vômitos

Raros: angioedema intestinal

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecido: Pancreatite, anomalia da função hepática

Raros: Hepatite

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Incomuns: Urticária, prurido, erupção cutânea, fotossensibilidade

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Desconhecido: Mialgia, artralgia, rabdomiólise

Distúrbios renais e urinários

Comuns: Disfunção renal, insuficiência renal

Distúrbios do sistema reprodutor e da mama

Desconhecido: disfunção erétil/impotência

Perturbações gerais e condições no local de administração

Comuns: fadiga, astenia

Pouco frequentes: edema

Desconhecido: mal-estar

Superdosagem

Sintomas de intoxicação

A superdosagem causaria hipotensão e taquicardia. Pode ocorrer bradicardia por estimulação parassimpática.

Tratamento da intoxicação

Caso ocorra hipotensão sintomática, deve ser instituído o tratamento de suporte.

As medidas dependem do momento da ingestão do medicamento e do tipo e gravidade dos sintomas. A estabilização do sistema cardiovascular deve ser a prioridade. Após a ingestão

oral, é indicada a administração de uma dose suficiente de carvão ativado. Depois disso, deve ser realizado um monitoramento rigoroso dos parâmetros vitais. Os parâmetros vitais devem ser corrigidos se necessário.

Nem a losartana nem o metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

Conservação

Não armazenar acima de 30°C. Proteger da luz e da umidade. Manter fora do alcance das crianças.

Medicamento de prescrição médica apenas.

Data de publicação/revisã: 05/2025.

Se tem alguma dúvida sobre este medicamento ou se gostaria de notificar uma reação adversa contacte-nos através da linha de Informação ao Paciente / O email : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com