

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 50 mg em embalagem com 15, 30, 60, 200, 280, 400 ou 500 comprimidos revestidos.

Comprimido revestido de 100 mg em embalagem com 15, 30, 100, 150, 200 ou 280 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

losartana potássica 50 mg
excipiente q.s.p 1 comprimido revestido
Excipientes: amido, celulose microcristalina, lactose monohidratada, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, dióxido de titânio e macrogol.

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

losartana potássica 100 mg
excipiente q.s.p 1 comprimido revestido
Excipientes: amido, celulose microcristalina, lactose monohidratada, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, dióxido de titânio e macrogol.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Seu médico receitou este medicamento para tratar sua hipertensão (pressão alta) ou porque você tem uma doença conhecida como insuficiência cardíaca (enfraquecimento do coração). Em pacientes com pressão alta e hipertrofia ventricular esquerda, este medicamento reduziu o risco de derrame (acidente vascular cerebral) e de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) e ajudou esses pacientes a viverem mais (vide **O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?** - **Uso em pacientes de raça negra com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo**). Seu médico também pode ter receitado este medicamento porque você tem diabetes tipo 2 e proteinúria; nesse caso, este medicamento pode retardar a piora da doença renal.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Este medicamento age dilatando os vasos sanguíneos para ajudar o coração a bombear o sangue para todo o corpo com mais facilidade. Essa ação ajuda a reduzir a pressão alta. Em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, este medicamento irá auxiliar no melhor funcionamento do coração. Este medicamento também diminui o risco de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, como derrame, em pacientes com pressão alta e espessamento das paredes do ventrículo esquerdo do coração (hipertrofia ventricular esquerda). Além desses efeitos sobre a pressão arterial, este medicamento também ajuda a proteger seus rins se você tiver diabetes tipo 2 (vide **O que é diabetes tipo 2?**) e proteinúria (perda de proteína na urina por comprometimento dos rins).

Informações ao paciente com pressão alta

O que é pressão arterial?

A pressão gerada pelo seu coração ao bombear o sangue para todas as partes do corpo é chamada de pressão arterial. Sem a pressão arterial, o sangue não circularia pelo corpo. A pressão arterial normal faz parte da boa saúde. Sua pressão arterial sofre alterações durante o transcorrer do dia, dependendo da atividade, do estresse e da excitação. A leitura da pressão arterial é composta de dois números, por exemplo, 120/80 (cento e vinte por oitenta). O número mais alto mede a força quando seu coração está bombeando sangue. O número mais baixo mede a força em repouso, entre os batimentos cardíacos.

O que é pressão alta (ou hipertensão)?

Você tem pressão alta ou hipertensão quando sua pressão arterial permanece alta mesmo quando você está calmo(a) e relaxado(a). A pressão alta desenvolve-se quando os vasos sanguíneos se estreitam e dificultam o fluxo do sangue.

Como saber se tenho pressão alta?

Em geral, a pressão alta não causa sintomas. A única maneira de saber se você tem hipertensão é medindo sua pressão arterial. Por isso você deve medir sua pressão arterial regularmente.

Por que a pressão alta deve ser tratada?

Se não for tratada, a pressão alta pode causar danos a órgãos essenciais para a vida, como o coração e os rins. Você pode estar se sentindo bem e não apresentar sintomas, mas a hipertensão pode causar derrame (acidente vascular cerebral), ataque cardíaco (infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou cegueira.

Como a pressão alta deve ser tratada?

Ao diagnosticar a hipertensão (pressão alta), seu médico poderá recomendar mudanças em seu estilo de vida e também pode receitar-lhe medicamentos para controlar a pressão arterial. A pressão alta pode ser tratada e controlada com o uso de medicamentos, como este medicamento. O seu médico pode lhe dizer qual é a pressão arterial ideal para você. Memorize esse valor e siga a recomendação médica para atingir a pressão arterial ideal para a sua saúde.

Como este medicamento trata a pressão alta?

Este medicamento reduz a pressão arterial bloqueando especificamente uma substância denominada angiotensina II. A angiotensina II normalmente estreita os vasos sanguíneos e o tratamento com este medicamento faz com que eles relaxem. Embora seu médico possa lhe dizer se o medicamento está agindo por meio da medição da sua pressão arterial, provavelmente você não notará diferenças ao tomar este medicamento.

O que causa espessamento das paredes do ventrículo esquerdo do coração (hipertrofia ventricular esquerda)?

A pressão alta faz o coração trabalhar com mais esforço. Com o tempo, isso pode hipertrofiar o coração.

Por que os pacientes com hipertrofia ventricular esquerda devem ser tratados?

A hipertrofia ventricular esquerda está associada a um aumento na probabilidade de derrame. Este medicamento reduziu o risco de eventos cardiovasculares, como derrame, em pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Informações ao paciente com insuficiência cardíaca

O que é insuficiência cardíaca?

A insuficiência cardíaca é uma doença em que o músculo do coração não consegue bombear tão forte como anteriormente.

Quais os sintomas da insuficiência cardíaca?

Os pacientes nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca podem não apresentar sintomas. Conforme a insuficiência cardíaca avança, os pacientes podem sentir falta de ar ou se sentir facilmente cansados após uma atividade física leve, como caminhar. Os líquidos podem se acumular em diferentes partes do corpo, frequentemente ao redor dos tornozelos e nos pés. A insuficiência cardíaca pode restringir as atividades diárias. Este medicamento é um dos medicamentos disponíveis (em geral junto com um diurético) para tratar essa doença.

Informações ao paciente com diabetes tipo 2 e proteinúria

O que é diabetes tipo 2?

O diabetes tipo 2 é um distúrbio da capacidade do organismo de converter alimentos em energia. Em pessoas com diabetes tipo 2, as células não respondem aos efeitos da insulina ou a insulina é produzida em quantidades muito pequenas. Nesses casos, a glicose (açúcar) não consegue entrar nas células e a quantidade de açúcar no sangue aumenta, situação conhecida como hiperglicemia ou taxas elevadas de açúcar no sangue.

Por que os pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria devem ser tratados?

A deterioração que caracteriza a doença renal relacionada ao diabetes ocorre nas unidades filtradoras de sangue do rim e nas áreas próximas. A capacidade de filtração de sangue pelo rim fica reduzida e as proteínas do sangue são perdidas na urina. A doença renal pode ser medida por exame de presença de proteínas na urina. Conforme a doença avança, os rins perdem a capacidade de remover do sangue resíduos como a creatinina e a ureia. A progressão da doença renal é medida por exames para verificar a presença desses resíduos no sangue. Em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, este medicamento diminuiu a piora da doença renal e a necessidade de diálise ou de transplante renal.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar este medicamento se: - for alérgico a losartana ou a qualquer outro componente deste medicamento (vide **COMPOSIÇÃO**); - sua função hepática estiver seriamente prejudicada; - você estiver com mais de 3 meses de gestação. O uso deste medicamento também deve ser evitado no início da gestação (vide **O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?** - **Gravidez e amamentação**); - você tiver diabetes ou insuficiência renal e estiver tomando algum medicamento para reduzir a pressão arterial que contenha alisquireno.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que esteja apresentando ou tenha apresentado e sobre quaisquer tipos de alergia que tenha. Informe também ao seu médico se: - tiver histórico de angioedema (inchaço na face, nos lábios, na garganta e/ou na língua). (vide **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**); - sofre de vômito ou diarreia excessivos que levam a uma perda excessiva de líquidos e/ou sal em seu corpo; - estiver tomando diurético (medicamentos que aumentam a quantidade de água que passa através do seu rim) ou estiver fazendo uma dieta com restrição de sal, que leva a uma perda excessiva de líquido e sal em seu corpo (vide **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**); - tiver estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos que chegam aos rins ou tiver feito um transplante de rim recentemente; - o funcionamento do seu fígado estiver prejudicado (vide **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?** e **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**); - sofrer de insuficiência cardíaca com ou sem insuficiência renal ou se sofrer de arritmias cardíacas que ameaçam a vida. Tome cuidado especial se também estiver utilizando betabloqueadores; - tiver problemas nas válvulas do coração ou no músculo cardíaco; - sofrer de doença coronariana (causada pela diminuição do fluxo de sangue nos vasos sanguíneos do coração) ou doença vascular cerebral (causada pela diminuição da circulação do sangue no cérebro); - sofrer de hiperaldosteronismo (uma síndrome associada com o aumento da secreção do hormônio aldosterona pela glândula adrenal, causada por uma anormalidade na glândula); - estiver tomando um dos seguintes medicamentos para controlar a pressão alta: - um inibidor de ECA (por exemplo, lisinopril, enalapril e ramipril), em particular se você tiver problemas renais relacionados ao diabetes; - alisquireno. O seu médico poderá solicitar regularmente exames para averiguar o funcionamento dos seus rins, a sua pressão sanguínea e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, potássio) no seu sangue.

Gravidez e Amamentação: informe seu médico se você suspeitar que esteja grávida (ou que pode engravidar). O seu médico recomendará que você pare de tomar este medicamento antes de engravidar ou assim que souber que está grávida, e lhe aconselhará a tomar outro medicamento. Este medicamento não é recomendado no início da gestação e não deve ser utilizado após o terceiro mês de gestação, pois pode causar sérios danos ao seu bebê se utilizado após o terceiro mês de gestação. Informe seu médico se você está amamentando ou preste a iniciar a amamentação. Este medicamento não é recomendado para mulheres que estejam amamentando. O seu médico deverá escolher outro tratamento se você deseja

amamentar, especialmente se o seu bebê é recém-nascido ou nasceu prematuramente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso pediátrico: não existe experiência com o uso deste medicamento em crianças, portanto não deve ser administrado a crianças.

Idosos: este medicamento age igualmente bem e também é bem tolerado pela maioria dos pacientes adultos mais jovens e mais velhos. A maioria dos pacientes mais velhos requer a mesma dose que os pacientes mais jovens.

Uso em pacientes de raça negra com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo: em um estudo que envolveu pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo, este medicamento diminuiu o risco de derrame e ataque cardíaco e ajudou os pacientes a viverem mais. No entanto, esse estudo também mostrou que esses benefícios, quando comparados aos benefícios de outro medicamento para hipertensão denominado atenolol, não se aplicam aos pacientes de raça negra.

Efeitos na habilidade em dirigir veículos ou operar máquinas: nenhum estudo sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas foi realizado. Este medicamento provavelmente não afetará a sua habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, como qualquer outro medicamento utilizado para tratar a pressão alta, a losartana pode causar tonturas ou sonolências em algumas pessoas. Se você apresentar tontura ou sonolências, converse com seu médico antes de realizar tais atividades.

Interações medicamentosas: em geral, este medicamento não interage com alimentos ou outros medicamentos que você possa estar tomando. Entretanto, seu médico deve ser informado sobre todos os medicamentos que você toma, tomou recentemente ou pretende tomar, incluindo os que são vendidos sem receita. É importante informar ao seu médico se estiver tomando: - outros medicamentos que diminuem a pressão sanguínea, pois eles podem reduzi-la ainda mais. A pressão sanguínea pode ser reduzida por um destes medicamentos ou uma destas classes de medicamentos: antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno e amifostina; - medicamento que retém potássio ou podem aumentar os seus níveis (por exemplo, suplemento de potássio, substitutos do sal da dieta que contêm potássio ou medicamentos poupadores de potássio como alguns diuréticos (amilorida, triantereno e espironolactona) ou heparina); - anti-inflamatório não esteroidais tais como indometacina, incluindo inibidores da COX-2 (medicamentos que reduzem a inflamação e podem ser utilizados no auxílio do alívio da dor), porque podem reduzir o efeito deste medicamento na diminuição da pressão sanguínea. Seu médico pode ter que mudar a dose que você está utilizando e/ou tomar outras precauções se você estiver tomando um inibidor da ECA ou alisquireno (vide **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? e O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Se o funcionamento dos seus rins estiver prejudicado, o uso dos medicamentos citados acima juntamente com losartana potássica poderá levar a uma piora no funcionamento deles. Medicamentos que contêm lítio (um medicamento usado para o tratamento de certos tipos de depressão) não devem ser utilizado juntamente com a losartana sem a supervisão cuidadosa do seu médico. Precauções especiais (como exames de sangue) podem ser indicadas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido revestido, circular, branco, não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos. Para maior comodidade e para se lembrar com mais facilidade, tente tomar este medicamento no mesmo horário todos os dias. Tome este medicamento diariamente, exatamente conforme a orientação de seu médico. O seu médico decidirá a dose adequada deste medicamento, dependendo do seu estado de saúde e dos outros medicamentos que você estiver tomando. É importante que continue tomando este medicamento pelo tempo que o médico lhe receitar, para manter a pressão arterial controlada.

Dosagem

Pressão alta: a dose usual deste medicamento para a maioria dos pacientes com pressão alta é de 50 mg uma vez ao dia para controlar a pressão durante um período de 24 horas. A dose usual deste medicamento para pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

Insuficiência cardíaca: a dose inicial de losartana potássica para pacientes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada gradualmente até que a dose ideal seja atingida. A dose usual deste medicamento para tratamento prolongado é de 50 mg uma vez ao dia.

Diabetes tipo 2 e proteinúria: a dose usual deste medicamento para a maioria dos pacientes é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

Siga a orientação de seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Tente tomar este medicamento conforme seu médico prescreveu. Entretanto, se você deixou de tomar uma dose, não deverá tomar uma dose extra. Apenas tome a dose seguinte como de costume, isto é, na hora habitual e sem duplicá-la.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos não esperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. Entretanto, nem todas as pessoas apresentam esses efeitos. Informe seu médico se você apresentar um efeito adverso ou algum sintoma incomum não listado nesta bula. Os seguintes efeitos adversos foram relatados com o uso deste medicamento:

Comuns (podem ocorrer em 1 a cada 10 pessoas): tontura; pressão sanguínea baixa (especialmente após a perda excessiva de água do corpo do vasos sanguíneos, por exemplo em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou que esteja sendo tratado com altas doses de diuréticos); efeitos ortostáticos relacionados com a dose, tais como diminuição da pressão sanguínea ao se levantar da posição sentada ou deitada; debilidade; fadiga; pouco açúcar no sangue (hipoglicemia); muito potássio no sangue (hipercalcemia); alteração no funcionamento dos rins, incluindo falência renal; anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue); aumento da ureia no sangue, da creatinina e do potássio sérico em pacientes com insuficiência cardíaca (enfraquecimento do coração).

Incomuns (podem ocorrer em 1 a cada 100 pessoas): sonolência; dor de cabeça; distúrbio do sono; sensação de aumento das batidas do coração (palpitações); dor aguda no peito (angina pectoris); falta de ar (dispneia); dor abdominal; constipação; diarreia; náusea; vômito; urticária; coceira; erupção cutânea; inchaço localizado (edema); tosse.

Raros (podem ocorrer em 1 a cada 1.000 pessoas): hipersensibilidade; angioedema; inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schonlein); dormência ou formigamento (parestesia); desmaio (síncope); batimento cardíaco acelerado e irregular (fibrilação atrial); derrame (acidente vascular cerebral); inflamação do fígado (hepatite); elevação dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), que geralmente se resolve após a descontinuação do tratamento.

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis): diminuição do número de plaquetas; enxaqueca; funcionamento anormal do fígado; dores musculares e nas juntas; sintomas parecidos com os da gripe; dor nas costas e infecção no trato urinário; aumento da sensibilidade ao sol (fotossensibilidade); dores musculares inexplicáveis e urina escura (rabdomiólise); impotência; inflamação do pâncreas (pancreatite); níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia); depressão; mal-estar; zumbido no ouvido; alteração no paladar. Informe seu médico se você apresentar doença renal e diabetes tipo 2 com proteinúria, e/ou estiver tomando suplementos de potássio, medicamento poupadores de potássio ou substitutos do sal da dieta que contenha potássio. Se você apresentar reação alérgica com inchaço na face, nos lábios, na garganta e/ou na língua que possa dificultar sua respiração ou capacidade de engolir, pare de tomar este medicamento e procure o seu médico imediatamente.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico sobre o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Em caso de superdose, avise ao seu médico imediatamente para que ele possa prestar atendimento de urgência. Os sintomas mais prováveis de superdose são pressão arterial baixa e ritmo cardíaco acelerado, mas também podem ocorrer batimentos cardíacos mais lentos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0202

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/09/2015.

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor 0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br / www.pratidonaduzzi.com.br
Registrado e fabricado por: PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145 - Centro Indl. Nilton Arruda - Toledo/PR
CNPJ 73.856.593/0001-66 - Indústria Brasileira





donaduzzi

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

losartana potássica

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 50 mg em embalagem com 15, 30, 200, 280, 300, 400, 500 ou 900 comprimidos revestidos.

Comprimido revestido de 100 mg em embalagem com 15, 30, 100, 150, 200, 280, 300 ou 900 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

losartana potássica 50 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, copolímero de polivinil álcool-polietilenoglicol, dióxido de titânio, macrogol.

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

losartana potássica 100 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, copolímero de polivinil álcool-polietilenoglicol, dióxido de titânio, macrogol.

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

Este medicamento é indicado para o tratamento da hipertensão e também para o tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com inibidor da ECA não é mais considerado adequado. Não é recomendada a troca do tratamento para losartana potássica em pacientes com insuficiência cardíaca estabilizados com inibidores da ECA.

Redução do Risco de Morbidade e Mortalidade Cardiovascular em Pacientes Hipertensos com Hipertrofia Ventricular Esquerda

Este medicamento é indicado para reduzir o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular avaliado pela incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA, Raça**).

Proteção Renal em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Proteinúria

Este medicamento é indicado para retardar a progressão da doença renal avaliada pela redução da incidência combinada de duplicação da creatinina sérica, insuficiência renal terminal (necessidade de diálise ou transplante renal) ou morte e para reduzir a proteinúria.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, a administração em dose única diária de losartana potássica a pacientes com hipertensão essencial leve à moderada causou reduções estatisticamente significativas das pressões arteriais sistólica e diastólica; nos estudos clínicos, o efeito anti-hipertensivo foi mantido por até um ano. A medida da pressão arterial no vale (24 horas após a dose) em relação à pressão no pico (5 a 6 horas após a dose) demonstrou redução da pressão arterial relativamente uniforme nas 24 horas. O efeito anti-hipertensivo acompanhou os ritmos diurnos naturais. A redução da pressão arterial no final do intervalo posológico foi de aproximadamente 70% a 80% do efeito observado 5 a 6 horas após a dose. A descontinuação da losartana em pacientes hipertensos não resultou em rebote abrupto da pressão arterial. Apesar da diminuição significativa da pressão arterial, a administração de losartana potássica não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. A administração de 50 mg a 100 mg de losartana potássica uma vez ao dia produz efeito anti-hipertensivo significativamente maior do que a administração de 50 mg a 100 mg de captopril uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo de losartana potássica 50 mg é semelhante ao da administração única diária de enalapril 20 mg. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50 mg a 100 mg de losartana potássica é comparável ao da administração única diária de 50 mg a 100 mg de atenolol e equivalente ao da administração de 5 mg a 10 mg de felodipina de liberação prolongada em hipertensos mais velhos (≥ 65 anos) após 12 semanas de terapia. A losartana potássica é igualmente eficaz em pacientes hipertensos de ambos os sexos e em pacientes hipertensos mais jovens (<65 anos) e mais velhos (≥ 65 anos). A exemplo do que ocorre com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, a resposta média à monoterapia com losartana é menor em pacientes da raça negra, embora o efeito anti-hipertensivo de losartana potássica se manifeste em todas as raças. Os efeitos de losartana potássica administrado concomitantemente com diuréticos tiazídicos na redução da pressão arterial são aproximadamente aditivos.

Estudo LIFE: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) foi um estudo de grande porte, multicêntrico, multinacional, randomizado, triplo-cego, controlado com medicação ativa que envolveu 9.193 pacientes hipertensos com idades entre 55 e 80 anos (média de 67 anos) e hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. No período basal, 1.195 (13%) pacientes apresentavam diabetes; 1.326 (14%), hipertensão sistólica isolada; 1.468 (17%), doença coronariana e 728 (8%), doença vascular cerebral. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos protetores cardiovasculares de losartana potássica *versus* atenolol, além dos benefícios do controle da pressão arterial (medida no vale). Para atingir esse objetivo, a meta da pressão arterial foi a mesma nos dois grupos de tratamento. Os pacientes foram distribuídos de modo randomizado para receber 50 mg de losartana potássica ou 50 mg de atenolol uma vez ao dia. Quando a meta da pressão arterial ($<140/90$ mmHg) não era atingida, adicionava-se, em primeiro lugar, a hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, aumentava-se a dose de losartana potássica ou de atenolol para 100 mg uma vez ao dia. Se ainda fosse necessário para atingir a meta, eram feitas outras modificações do esquema terapêutico (por exemplo, aumento da dose de hidroclorotiazida para 25 mg ou adição de outro tratamento diurético ou de bloqueadores dos canais de cálcio, alfa-bloqueadores ou agentes de ação central). A adição de inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou beta-bloqueadores não foi permitida. Nos dois grupos de tratamento, a pressão arterial foi significativamente reduzida para níveis semelhantes e uma proporção semelhante de pacientes atingiu a meta da pressão arterial. A duração média do período de acompanhamento foi de 4,8 anos. O desfecho primário foi o composto de morbidade e mortalidade cardiovasculares, avaliado pela redução da incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Os resultados mostraram que o tratamento com losartana potássica resultou em 13,0% de redução do risco ($p=0,021$) em comparação com o atenolol para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto (veja a figura 1).

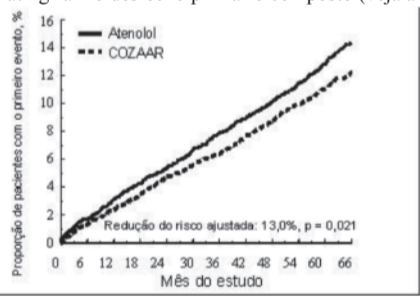


Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier do desfecho primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio nos grupos que receberam losartana potássica e atenolol, ajustadas para o escore de risco de Framingham e o grau de hipertrofia ventricular esquerda ao ECG no período basal. O tratamento com losartana potássica reduziu o risco de acidente vascular cerebral em 25% comparativamente ao atenolol ($p=0,001$). As taxas de morte cardiovascular e de infarto do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento. O efeito de losartana potássica no desfecho primário composto aparentemente foi superior e além dos efeitos benéficos do controle da pressão arterial apenas (veja tabela a seguir).

Resultado	DESFECHOS DO ESTUDO LIFE		Atenolol (N= 4.588) n (%)	Taxa* 27,9	Redução do Risco**	Valor de p
	Losartana potássica (N= 4.605) n (%)	Taxa*				
Desfecho Primário Composto	508 (11%)	23,8	588 (13%)	27,9	13%	0,021
Componentes do Objetivo Composto Primário						
Mortalidade Cardiovascular	204 (4%)	9,2	234 (5%)	10,6	11%	0,206
Acidente Vascular Cerebral	232 (5%)	10,8	309 (7%)	14,5	25%	0,001
Infarto do Miocárdio	198 (4%)	9,2	188 (4%)	8,7	-7%	0,491

*Por 1.000 pacientes-anos de acompanhamento.

**Ajustada para o escore de risco de Framingham e o grau de HVE ao ECG no período basal.

Os outros desfechos clínicos do estudo LIFE foram: mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca ou angina *pectoris*, procedimentos de revascularização coronariana ou periférica e parada cardíaca com ressuscitação. Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos de tratamento nas taxas desses desfechos. Os pacientes que receberam losartana potássica apresentaram redução significativamente maior dos índices de hipertrofia ventricular esquerda no ECG em comparação com os pacientes que receberam atenolol. Os efeitos de losartana potássica *versus* atenolol na morbimortalidade cardiovascular foram examinados em subgrupos de pacientes com histórico de *diabetes mellitus* ($n=1.195$) ou hipertensão sistólica isolada (HSI) ($n=1.326$) no período basal. Em relação ao desfecho primário composto, os resultados observados nesses subgrupos foram compatíveis com o benefício do tratamento com losartana potássica observado na população global do estudo: observou-se redução de 24% do risco ($p=0,03$) nos pacientes com diabetes e de 25% ($p=0,06$) nos pacientes com hipertensão sistólica isolada. Compatível com os resultados observados na população global, a redução do risco de acidente vascular cerebral foi um importante fator contribuinte para o benefício observado nos pacientes com diabetes ou HSI.

Raça: com base no estudo LIFE, os benefícios de losartana potássica sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares em comparação com o atenolol não se aplicam a pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora os dois esquemas de tratamento tenham

reduzido de forma eficaz a pressão arterial nessa população de pacientes. No estudo LIFE, losartana potássica diminuiu o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em comparação com o atenolol em pacientes hipertensos não negros com hipertrofia ventricular esquerda ($n=8.660$) conforme medido pelo desfecho primário de incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio ($p=0,003$). Nesse estudo, entretanto, o risco de apresentar o desfecho primário composto foi menor em pacientes negros que receberam atenolol em comparação com os que receberam losartana potássica ($p=0,03$). No subgrupo de pacientes negros ($n=533$; 6% dos pacientes do estudo LIFE), ocorreram 29 desfechos primários entre os 263 pacientes do grupo do atenolol (11%, 25,9/1.000 pacientes-anos) e 46 entre os 270 pacientes (17%, 41,8/1.000 pacientes-anos) do grupo do losartana potássica. Nesse estudo, losartana potássica em geral foi bem tolerado e seu perfil de tolerabilidade foi superior ao do atenolol, conforme evidenciado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos.

Estudo RENAAL: o estudo *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartana (RENAAL)* foi um estudo mundial de grande porte, multicêntrico, com distribuição randomizada, controlado com placebo e duplo-cego que envolveu 1.513 pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria (751 receberam losartana potássica), com ou sem hipertensão. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos protetores renais de losartana potássica além dos benefícios do controle da pressão arterial apenas. Para atingir esse objetivo, a meta da pressão arterial foi a mesma nos dois grupos de tratamento. Os pacientes com proteinúria e creatinina sérica entre 1,3 e 3,0 mg/dL foram distribuídos de modo randomizado para receber 50 mg de losartana potássica uma vez ao dia, titulados de acordo com a resposta da pressão arterial, ou placebo e tratamento anti-hipertensivo convencional, excluindo-se inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II. Os pesquisadores foram orientados a titular o medicamento de estudo para 100 mg uma vez ao dia, conforme apropriado; 72% dos pacientes tomaram a dose diária de 100 mg durante a maior parte do tempo em que receberam o medicamento de estudo. Em ambos os grupos, quando necessário, puderam ser adicionados outros agentes anti-hipertensivos (diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa ou beta-bloqueadores e agentes de ação central). Os pacientes foram acompanhados por até 4,6 anos (média de 3,4 anos). O desfecho primário do estudo foi o desfecho composto de duplicação da creatinina sérica, insuficiência renal terminal (necessidade de diálise ou transplante) ou morte. Os resultados mostraram que o tratamento com losartana potássica (327 eventos) em comparação com o placebo (359 eventos) resultou em redução do risco de 16,1% ($p=0,022$) para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto. Os resultados também demonstraram redução significativa do risco no grupo tratado com losartana potássica em relação aos seguintes componentes individuais e combinados do desfecho primário: 25,3% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ($p=0,006$), 28,6% de redução do risco de insuficiência renal terminal ($p=0,002$), 19,9% de redução do risco de insuficiência renal terminal ou morte ($p=0,009$) e 21% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ou de insuficiência renal terminal ($p=0,010$). A taxa de morte por todas as causas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento. Os desfechos secundários do estudo foram: alteração da proteinúria, taxa de progressão da nefropatia e o composto de morbimortalidade de causas cardiovasculares (hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, revascularização, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou morte cardiovascular). Os resultados mostraram redução média de 34,3% do nível de proteinúria no grupo do losartana potássica ($p<0,001$). O tratamento com losartana potássica reduziu a taxa de declínio da função renal durante a fase crônica do estudo em 13,9%, $p=0,003$ (taxa média de declínio de 18,5%, $p=0,01$), conforme medido pela recíproca da concentração sérica de creatinina. Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu losartana potássica (247 eventos) e o grupo placebo (268 eventos) no desfecho composto de morbimortalidade cardiovascular, embora o estudo não tenha sido desenhado para detectar esse efeito. Nesse estudo, losartana potássica em geral foi bem tolerado, conforme evidenciado pela incidência semelhante de descontinuações por efeitos adversos em comparação com placebo.

Estudos ELITE I e ELITE II: no estudo ELITE, com 48 semanas de duração, que envolveu 722 pacientes com insuficiência cardíaca (Classe II-IV da NYHA), não foram observadas diferenças no desfecho primário de disfunção renal persistente entre os pacientes que receberam losartana potássica e os que receberam captopril. A observação não esperada do benefício superior de losartana potássica na redução do risco de morte em relação ao captopril no estudo ELITE não foi confirmada no estudo de sobrevida definitivo, ELITE II, descrito a seguir. Em um estudo que envolveu pacientes com insuficiência cardíaca, desenhado para avaliar prospectivamente a mortalidade (ELITE II), comparou-se um esquema com 50 mg de losartana potássica em dose única diária (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg 1x/dia) a um esquema contendo 50 mg de captopril, 3x/dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg 3x/dia). Nesse estudo ($n=3.152$), pacientes com insuficiência cardíaca (Classe II-IV da NYHA) foram acompanhados durante dois anos aproximadamente (mediana de acompanhamento de 1,5 ano) para avaliar se losartana potássica era superior ao captopril na redução da mortalidade por todas as causas. O desfecho primário não mostrou diferença estatisticamente significativa entre losartana potássica e captopril na redução da mortalidade por todas as causas (17,7% para o losartana potássica e 15,9% para o captopril, $p=0,16$). O desfecho secundário não mostrou diferença estatisticamente significativa na redução de morte súbita de origem cardíaca e/ou parada cardíaca com ressuscitação (9,0% para losartana potássica e 7,3% para captopril, $p=0,08$). O desfecho terciário de mortalidade por todas as causas e/ou hospitalizações por todas as causas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre losartana potássica e captopril (47,7% para losartana potássica e 44,9% para captopril, $p=0,18$). Em geral, os outros desfechos de morbidade e de mortalidade, incluindo melhora da classe funcional de acordo com a classificação da NYHA, não foram diferentes entre os grupos de tratamento. Nesses dois estudos clínicos controlados em pacientes com insuficiência cardíaca, losartana potássica em geral foi bem tolerado e seu perfil de tolerabilidade foi superior ao do captopril, conforme avaliado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos e incidência significativamente mais baixa de tosse.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia Clínica

A losartana potássica, o primeiro de uma nova classe de agentes para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, é um antagonista do receptor (tipo AT_1) da angiotensina II. Este medicamento também reduz o risco combinado de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e oferece proteção renal para pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria.

Mecanismo de Ação

A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina e o maior determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT_1 encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo liso vascular, glândulas adrenais, rins e coração) e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação de células musculares lisas. Foi identificado um segundo receptor da angiotensina II (subtipo AT_2), mas sua função na homeostase cardiovascular é desconhecida.

A losartana é um composto sintético potente, ativo por via oral. De acordo com bioensaios de ligação e farmacologia, a losartana liga-se seletivamente ao receptor AT_1 . *In vitro* e *in vivo*, tanto a losartana como seu metabólito ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da fonte ou da via de síntese. Diferentemente de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não apresenta efeitos agonistas. A losartana liga-se seletivamente ao receptor AT_1 e não se liga ou bloqueia outros receptores de hormônios ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Além disso, a losartana não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, os efeitos não relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT_1 , como a potencialização dos efeitos mediados pela bradicinina ou o desenvolvimento de edema (losartana: 1,7%; placebo: 1,9%), não estão associados à losartana.

Absorção

Após a administração oral, a losartana é bem absorvida e sofre metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ácido carboxílico ativo e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartana é de aproximadamente 33%. As concentrações máximas médias de losartana e de seu metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3 a 4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo no perfil da concentração plasmática de losartana quando o fármaco foi administrado com uma refeição-padrão.

Distribuição

Tanto a losartana como seu metabólito ativo apresentam taxa de ligação a proteínas plasmáticas $>99\%$, principalmente com a albumina. O volume de distribuição da losartana é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que a losartana praticamente não atravessa a barreira hematoencefálica.

Metabolismo

Aproximadamente 14% da dose de losartana administrada por via intravenosa ou oral é convertida em seu metabólito ativo. Após a administração intravenosa ou oral de losartana potássica marcada com ^{14}C , a radioatividade plasmática circulante principal é atribuída à losartana e ao seu metabólito ativo. Observou-se conversão mínima de losartana ao seu metabólito ativo em aproximadamente 1% dos indivíduos estudados. Além do metabólito ativo, são formados metabólitos inativos, incluindo dois principais, formados por hidroxilação da cadeia lateral butílica, e um secundário, um glucuronídeo N-2 tetrazol.

Eliminação

A depuração plasmática da losartana e de seu metabólito ativo é de aproximadamente 600 mL/min e 50 mL/min, respectivamente. A depuração renal da losartana e de seu metabólito ativo é de aproximadamente 74 mL/min e 26 mL/min, respectivamente. Quando a losartana é administrada por via oral, aproximadamente 4% da dose é excretada inalterada na urina e 6% na forma de metabólito ativo. As farmacocinéticas da losartana e de seu metabólito ativo são lineares com doses de losartana potássica de até 200 mg, administradas por via oral. Após a administração oral, as concentrações plasmáticas da losartana e de seu metabólito ativo diminuem polioxponencialmente, com meia-vida final de aproximadamente 2 horas e de 6 a 9 horas, respectivamente. Durante a administração da dose única diária de 100 mg, a losartana e seu metabólito ativo não se acumulam significativamente no plasma. Tanto a excreção biliar como a urinária contribui para a eliminação de losartana e seus metabólitos. Após dose oral de losartana potássica marcada com ^{14}C em humanos, aproximadamente 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58%, nas fezes. Após dose intravenosa de losartana potássica marcada com ^{14}C em humanos,

aproximadamente 43% da radioatividade é recuperada na urina e 50%, nas fezes.

Farmacodinâmica

A losartana inibe as respostas pressoras sistólica e diastólica a infusões de angiotensina II. No pico, 100 mg de losartana potássica inibem essas respostas em aproximadamente 85%; 24 horas após a administração de doses únicas e múltiplas, a inibição é de cerca de 26%-39%.

Durante a administração de losartana, a remoção do *feedback* negativo da angiotensina II sobre a secreção de renina aumenta a atividade de renina plasmática, o que resulta em aumento da angiotensina II no plasma. Durante o tratamento crônico (6 semanas) de pacientes hipertensos com 100 mg/dia de losartana, foram observados aumentos nos níveis plasmáticos de angiotensina II de aproximadamente 2-3 vezes quando ocorreram concentrações plasmáticas máximas do fármaco. Em alguns pacientes, foram observados aumentos maiores, particularmente durante o tratamento de curto prazo (2 semanas). No entanto, a atividade anti-hipertensiva e a supressão da concentração plasmática da aldosterona foram aparentes em 2 e 6 semanas, indicando bloqueio efetivo do receptor de angiotensina II. Após a descontinuação da losartana, os níveis de atividade de renina plasmática (ARP) e de angiotensina II declinaram aos níveis anteriores ao tratamento em 3 dias. Uma vez que a losartana é um antagonista específico do receptor de angiotensina II tipo AT₁, esse composto não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Em um estudo que comparou os efeitos de 20 mg e de 100 mg de losartana potássica e de um inibidor da ECA nas respostas à angiotensina I, à angiotensina II e à bradicinina, a losartana demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e à angiotensina II sem afetar as respostas à bradicinina. Esse achado é compatível com o mecanismo de ação específico de losartana. Em contrapartida, o inibidor da ECA demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e aumentar as respostas à bradicinina sem alterar a resposta à angiotensina II, proporcionando assim uma diferenciação farmacodinâmica entre a losartana e os inibidores da ECA. As concentrações plasmáticas de losartana e seu metabólito ativo e o efeito anti-hipertensivo da losartana crescem com o aumento da dose. Como a losartana e seu metabólito ativo são ambos antagonistas do receptor de angiotensina II, eles contribuem para o efeito anti-hipertensivo. Em um estudo de dose única, conduzido em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a administração de 100 mg de losartana potássica, sob condições nutricionais com altos e baixos teores de sal, não alterou a taxa de filtração glomerular, o fluxo plasmático renal efetivo ou a fração de filtração. A losartana apresentou efeito natriurético que foi mais acentuado com uma dieta pobre em sal e que pareceu não estar relacionado à inibição da reabsorção inicial proximal de sódio. A losartana também aumentou de modo transitório a excreção urinária de ácido úrico. Em pacientes hipertensos sem diabetes com proteinúria (≥ 2 g/24 horas) tratados durante 8 semanas, a administração de 50 mg de losartana potássica titulada para 100 mg reduziu significativamente a proteinúria em 42%. A excreção fracionária de albumina e de IgG também foi significativamente reduzida. Nesses pacientes, a losartana manteve a taxa de filtração glomerular e reduziu a fração de filtração. Em hipertensas pós-menopáusicas tratadas durante 4 semanas, a losartana potássica na dose de 50 mg não apresentou efeito sobre os níveis renais ou sistêmicos de prostaglandina. A losartana não teve efeito sobre os reflexos autonômicos e não teve efeitos sustentados sobre a norepinefrina plasmática. A losartana potássica, administrada em doses únicas diárias de até 150 mg, não causou alterações clinicamente importantes nos níveis de triglicérides, colesterol total ou colesterol HDL de pacientes hipertensos em jejum. As mesmas doses de losartana não apresentaram efeito sobre os níveis de glicemia de jejum. Em geral, a losartana reduziu os níveis séricos de ácido úrico (geralmente $< 0,4$ mg/dL), efeito que persistiu com a terapia crônica. Nos estudos clínicos controlados em pacientes hipertensos, nenhum paciente foi descontinuado em razão de elevações dos níveis séricos de creatinina ou de potássio. Em um estudo de 12 semanas, de desenho paralelo, conduzido em pacientes com insuficiência ventricular esquerda (Classe Funcional II-IV da *New York Heart Association*), cuja maioria estava recebendo diuréticos e/ou digitálicos, a losartana potássica administrada em doses únicas diárias de 2,5 mg, 10 mg, 25 mg e 50 mg foi comparada a placebo. As doses de 25 mg e 50 mg produziram efeitos hemodinâmicos e neuro-hormonais positivos, que foram mantidos durante todo o estudo. As respostas hemodinâmicas foram caracterizadas por aumento do índice cardíaco e reduções de pressão capilar pulmonar, resistência vascular sistêmica, pressão arterial sistêmica média e frequência cardíaca. A ocorrência de hipotensão foi relacionada à dose nesses pacientes com insuficiência cardíaca. Os resultados neuro-hormonais foram caracterizados por redução dos níveis circulantes de aldosterona e norepinefrina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. Não deve ser administrado com alisquirone em pacientes com diabetes (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade: angioedema (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Hipotensão e Desequilíbrio Hidroeletrólítico: em pacientes que apresentam depleção de volume intravascular (por exemplo, aqueles tratados com altas doses de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática. Essas situações devem ser corrigidas antes da administração deste medicamento ou deve-se utilizar dose inicial mais baixa (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Desequilíbrios eletrolíticos são comuns em pacientes com comprometimento renal, com ou sem diabetes, e devem ser corrigidos. Em um estudo clínico que envolveu pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, a incidência de hipercalemia foi mais alta no grupo tratado com este medicamento quando comparado ao grupo placebo, entretanto poucos pacientes descontinuaram o tratamento em razão de hipercalemia (veja **REAÇÕES ADVERSAS, Achados de Testes Laboratoriais**).

Insuficiência Hepática: com base nos dados de farmacocinética que demonstram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana em pacientes com cirrose, deve-se considerar doses mais baixas para pacientes com histórico de insuficiência hepática (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência Renal: como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas, em indivíduos suscetíveis, alterações na função renal, inclusive insuficiência renal; essas alterações podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento. Outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina podem aumentar as taxas de ureia sanguínea e de creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único. Foram relatados efeitos semelhantes com este medicamento; essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Insuficiência Cardíaca: o uso concomitante deste medicamento e de inibidores da ECA não foi adequadamente estudado.

Uso na Gravidez e na Amamentação: categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres). Quando utilizados durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e até morte do feto em desenvolvimento. **Quando houver confirmação de gravidez, o tratamento com este medicamento deve ser suspenso o mais rapidamente possível.** Embora não haja experiência com a utilização deste medicamento em mulheres grávidas, estudos realizados com losartana potássica em animais demonstraram danos e morte do feto e do recém-nascido; acredita-se que isso ocorre por um mecanismo farmacologicamente mediado pelos efeitos no sistema renina-angiotensina. Em humanos, a perfusão renal fetal, que depende do desenvolvimento do sistema renina-angiotensina, começa no segundo trimestre; assim, o risco para o feto aumenta se este medicamento for administrado durante o segundo ou o terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não se sabe se losartana é excretada no leite humano.

Devido ao fato de que muitos fármacos são excretados no leite humano e ao potencial de efeitos adversos para o lactente, deve-se optar por suspender a amamentação ou o tratamento com este medicamento, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso Pediátrico: a segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em Idosos: nos estudos clínicos, não houve diferença relacionada à idade nos perfis de eficácia e segurança de losartana.

Dirigir e operar máquinas: não há dados que sugiram que este medicamento afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos estudos clínicos de farmacocinética realizados com hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital, cetoconazol e eritromicina, não foram identificadas interações medicamentosas de importância clínica. Houve relatos de redução dos níveis do metabólito ativo pela rifampicina e pelo fluconazol. Não foram avaliadas as consequências clínicas dessas interações. A exemplo do que ocorre com outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (como espironolactona, triantereno e amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio pode resultar em aumento do potássio sérico. A exemplo de outros fármacos que afetam a excreção de sódio, a excreção de lítio pode ser reduzida. Por isso, deve-se monitorar com cautela os níveis séricos de lítio, caso saís de lítio sejam administrados concomitantemente a antagonistas de receptores de angiotensina II. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2), podem reduzir o efeito de diuréticos e outras drogas anti-hipertensivas. Por isso, o efeito anti-hipertensivo de antagonistas de receptores de angiotensina II ou inibidores da ECA pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo os inibidores seletivos de COX-2. Para alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em terapia diurética) que estão em tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a administração concomitante de antagonistas de receptores de angiotensina II ou inibidores da ECA pode resultar em maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são usualmente reversíveis, portando a combinação deve ser administrada com cautela a pacientes com comprometimento da função renal. O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) com bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores da ECA ou alisquirone está associado com o aumento do risco de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal severa) quando comparado a monoterapia. Monitorar constantemente a pressão sanguínea, função renal e eletrólitos em pacientes em tratamento com este medicamento e outros agentes que afetem o RAAS. Não coadministrar alisquirone com este medicamento em pacientes diabéticos. Evitar o uso de alisquirone com este medicamento em pacientes com insuficiência renal (GFR, 60 mL/min).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Losartana 50 mg: comprimido revestido, circular, branco, não sulcado.

Losartana 100 mg: comprimido revestido, circular, branco, não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos. Também pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

Hipertensão

Para a maioria dos pacientes, a dose usual inicial e de manutenção é de 50 mg uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo máximo é alcançado 3 a 6 semanas após o início do tratamento. Alguns pacientes podem obter benefício adicional se a dose for aumentada para 100 mg uma vez ao dia. Para pacientes com depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes tratados com altas doses de diuréticos), deve ser considerada uma dose inicial de 25 mg uma vez ao dia (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Não há necessidade de ajuste posológico inicial para pacientes idosos ou para pacientes com insuficiência renal, inclusive para pacientes em diálise. Deve ser considerada a utilização de uma dose mais baixa para pacientes com histórico de insuficiência hepática (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Redução do Risco de Morbidade e Mortalidade Cardiovascular em Pacientes Hipertensos com Hipertrofia Ventricular Esquerda

A dose usual inicial deste medicamento é de 50 mg uma vez ao dia. Uma dose baixa de hidroclorotiazida deve ser adicionada e/ou a dose deste medicamento deve ser elevada para 100 mg uma vez ao dia com base na resposta da pressão arterial.

Insuficiência Cardíaca

A dose inicial de losartana potássica para pacientes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg uma vez ao dia. Geralmente, a dose deve ser titulada a intervalos semanais (isto é, 12,5 mg/dia, 25 mg/dia, 50 mg/dia) até a dose usual de manutenção de 50 mg uma vez ao dia de acordo com a tolerabilidade do paciente.

Proteção Renal em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Proteinúria

A dose usual inicial é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia com base na resposta da pressão arterial. Este medicamento pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos (por exemplo, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa ou beta-bloqueadores e agentes de ação central) e também com insulina e outros agentes hipoglicemiantes comumente utilizados (como sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glicosidase).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados de hipertensão, verificou-se que este medicamento é geralmente bem tolerado; os efeitos adversos foram, em geral, de natureza leve e transitória e não requereram a descontinuação do tratamento. A incidência geral de efeitos colaterais relatados com este medicamento foi comparável à do placebo. Em estudos clínicos controlados de hipertensão essencial, tontura foi o único efeito adverso relatado como relacionado à medicação com incidência superior à do placebo, em 1% ou mais dos pacientes tratados com este medicamento. Além disso, efeitos ortostáticos relacionados à dose foram observados em menos de 1% dos pacientes.

Raramente foi relatada erupção cutânea, embora a incidência em estudos clínicos controlados tenha sido menor do que a do placebo.

Nesses estudos clínicos duplo-cegos e controlados sobre hipertensão essencial, as seguintes experiências adversas relatadas com este medicamento ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes, independentemente da relação com a medicação:

	Losartana potássica (n= 2.085)	Placebo (n= 535)
Organismo em geral		
Dor abdominal	1,7	1,7
Astenia/fadiga	3,8	3,9
Dor torácica	1,1	2,6
Edema/inchaço	1,7	1,9
Cardiovascular		
Palpitação	1,0	0,4
Taquicardia	1,0	1,7
Digestivo		
Diarreia	1,9	1,9
Dispepsia	1,1	1,5
Náuseas	1,8	2,8
Musculosquelético		
Dor lombar	1,6	1,1
Câimbras musculares	1,0	1,1
Nervoso/psiquiátrico		
Tontura	4,1	2,4
Cefaleia	14,1	17,2
Insônia	1,1	0,7
Respiratório		
Tosse	3,1	2,6
Congestão nasal	1,3	1,1
Faringite	1,5	2,6
Distúrbios sinusais	1,0	1,3
Infecção no trato respiratório superior	6,5	5,6

Este medicamento foi geralmente bem tolerado em estudos clínicos controlados sobre insuficiência cardíaca. Os efeitos adversos mais comuns relacionados à medicação foram tontura e hipotensão.

Este medicamento foi geralmente bem tolerado em um estudo clínico que envolveu pacientes com hipertrofia ventricular esquerda. As reações adversas mais comuns, relacionadas à medicação, foram tontura, astenia/fadiga e vertigem. No estudo LIFE, dentre os pacientes sem diabetes no período basal, a incidência de novos casos de *diabetes mellitus* com este medicamento foi mais baixa quando comparada com a observada com o atenolol (242 pacientes *versus* 320 pacientes, respectivamente, $p < 0,001$). Como não foi incluído no estudo um grupo com placebo, não se sabe se isso representa efeito benéfico deste medicamento ou reação adversa ao atenolol.

Este medicamento foi geralmente bem tolerado em um estudo clínico controlado que envolveu pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria. As reações adversas mais comuns, relacionadas à medicação, foram astenia/fadiga, tontura, hipotensão e hipercalemia (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipotensão e Desequilíbrio Hidroeletrólítico**).

Após a comercialização do produto, foram relatados os seguintes efeitos adversos:

Hipersensibilidade: reações anafiláticas, angioedema, incluindo edema de laringe e glote, com obstrução das vias aéreas e/ou edema de face, lábios, faringe e/ou língua, foram relatados raramente ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000) em pacientes tratados com losartana; alguns desses pacientes apresentaram anteriormente angioedema com outros medicamentos, entre eles os inibidores da ECA. Vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schoenlein, foi raramente ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000) relatada.

Gastrointestinais: anormalidades da função hepática, hepatite [relatada raramente ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000)], vômitos.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: mal estar.

Hematológico: anemia, trombocitopenia (relatada raramente).

Musculosquelético: mialgia, artralgia.

Sistemas nervoso/psiquiátrico: enxaqueca, disgeusia.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas: disfunção erétil/impotência.

Respiratório: tosse.

Pele: urticária, prurido, eritoderma, fotossensibilidade.

Achados de Testes Laboratoriais

Em estudos clínicos controlados sobre hipertensão essencial, alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais-padrão foram raramente associadas com a administração deste medicamento. Hipercalemia (potássio sérico $> 5,5$ mEq/L) ocorreu em 1,5% dos pacientes nos estudos clínicos sobre hipertensão. Em um estudo clínico conduzido em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, 9,9% dos pacientes tratados com este medicamento e 3,4% dos pacientes que receberam placebo desenvolveram hipercalemia (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipotensão e Desequilíbrio Hidroeletrólítico**). Raramente ocorreram aumentos de ALT que, em geral, desapareceram com a descontinuação do tratamento.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de superdose seriam hipotensão e taquicardia; bradicardia poderia ocorrer por estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, deve-se instituir tratamento de suporte. Nem a losartana nem o seu metabólito ativo podem ser removidos da circulação por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0202

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor - 0800-709-9333

cac.pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/08/2013.

