

Bula do Profissional de Saúde

Anexo A

Folha de rosto para a bula

Losacoron

Losartana Potássica

Vitapan Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

50 mg

Bula do Profissional de Saúde

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Losacoron[®]

losartana potássica

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 50mg: Embalagens contendo 30 e 495 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50mg contém:

losartana potássica.....50mg

excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, amido, lactose, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hipromelose + macrogol e álcool etílico*).

*Evapora durante o processo.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

Losacoron[®] é indicado para o tratamento da hipertensão.

Losacoron[®] é indicado 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 Losacoron[®] 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

Losacoron[®] 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

Losacoron[®] 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 administrada 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, randômico, 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

Bula do Profissional de Saúde

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 randômico 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, alfabloqueadores ou agentes de ação central). A adição de inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou betabloqueadores 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).

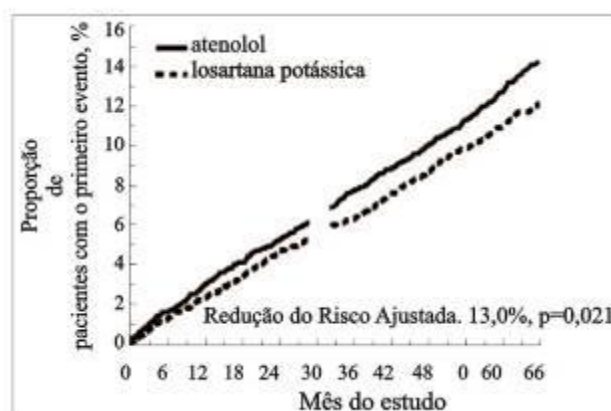


Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier do desfecho primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio nos grupos que receberam losartana potássica e atenolol, ajustadas para o escore de risco de Framingham e o grau de hipertrofia ventricular esquerda ao ECG no 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 da losartana potássica no desfecho primário composto aparentemente foi superior e além dos efeitos benéficos do controle da pressão arterial apenas (veja tabela a seguir).

DESFECHOS DO ESTUDO LIFE

Resultado	Losacorona* (N=4.605)	Taxa* a*	Atenolol (N=4.588)	Taxa*	Redução do Risco**	Valor de p
	n (%)		n (%)			
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 a losartana potássica apresentaram redução significativamente maior dos índices de hipertrofia ventricular esquerda no ECG em comparação com os pacientes que receberam atenolol.

Bula do Profissional de Saúde

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 a 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 os do 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 randômica, 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 randômico 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 betabloqueadores 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, a losartana potássica em geral foi bem tolerada, 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 a 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 4 de 9 diferença estatisticamente

Bula do Profissional de Saúde

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, a losartana potássica em geral foi bem tolerada 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. A losartana potássica 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 polixponencialmente, 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.

Bula do Profissional de Saúde

Farmacodinâmica

Losartana

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.

Este medicamento não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Toxicidade Fetal: Uso de drogas que atuam no sistema renina-angiotensina durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez diminui a função renal fetal e aumenta a morbidade e morte fetal e neonatal. O oligoidrânio resultante pode estar associado com hipoplasia pulmonar e deformações ósseas fetais. As potenciais reações adversas neonatais incluem deformação craniana, anúria, hipotensão, insuficiência renal e morte.

Quando a gravidez for detectada, descontinue Losacorón® o mais rápido possível (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Uso na Gravidez e na Amamentação**).

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

Bula do Profissional de Saúde

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 de losartana potássica 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 losartana potássica 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, devem-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 losartana potássica; essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

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

Uso na Gravidez e na Amamentação: categoria de risco na gravidez: D. **Os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e até morte do feto em desenvolvimento. Quando houver confirmação de gravidez, descontinue o tratamento com este medicamento o mais rapidamente possível.**

Embora não haja experiência com a utilização deste medicamento (losartana potássica) em mulheres grávidas, estudos realizados com losartana potássica em animais demonstraram danos e morte do feto e do recém-nascido; acredita-se que isso ocorra 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. O uso de drogas que atuam no sistema renina-angiotensina durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez diminui a função renal fetal e aumenta a morbidade e morte fetal e neonatal. O oligoidrânio resultante pode estar associado com hipoplasia pulmonar e deformações ósseas no feto. As reações adversas neonatais potenciais incluem deformação craniana, anúria, hipotensão, insuficiência renal e morte. Quando a gravidez for detectada, descontinue Losacoron® o mais rápido possível.

O aparecimento destas reações é geralmente associado com o uso destes fármacos no segundo e terceiro trimestres da gravidez. A maioria dos estudos epidemiológicos, que examinaram anormalidades fetais após a exposição a anti-hipertensivos no primeiro trimestre, não distinguiram as drogas que afetam o sistema renina-angiotensina dos demais agentes anti-hipertensivos. O controle adequado da hipertensão durante a gravidez é importante para otimizar os resultados tanto para a mãe quanto para o feto.

Nos raros casos em que não há alternativa apropriada para a terapia com fármacos que agem no sistema renina-angiotensina para uma determinada paciente, informe a mãe do potencial risco para o feto. Realize ultrassonografias seriadas para avaliação do meio intra-amniótico. Se for detectado oligoidrânio, descontinue Losacoron®, a menos que seja considerado vital para a mãe. A realização de teste fetal pode ser recomendada dependendo da semana de gestação. Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligoidrânio pode não ser detectado antes do feto ter sofrido dano irreversível. **Os recém-nascidos com histórico de exposição in utero a Losacoron® devem ser observados cuidadosamente a fim de verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia.**

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 a losartana potássica, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso Pediátrico: Recém-nascidos com histórico de exposição in utero a Losacoron®: caso ocorram oligúria ou hipotensão, dar prioridade para a manutenção da pressão arterial e perfusão renal. Exsanguineotransfusões ou diálise podem ser necessárias como um meio de reverter a hipotensão e/ou substituir a função renal comprometida.

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.

Bula do Profissional de Saúde

Este medicamento contém lactose.

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 contenham 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, devem-se monitorar com cautela os níveis séricos de lítio, caso sais 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 da angiotensina II ou inibidores da ECA pode resultar em maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são usualmente reversíveis, portanto 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 alisquirreno está associado com o aumento do risco de hipotensão, hipercalcemia 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 a losartana potássica e outros agentes que afetem o RAAS. Não coadministrar alisquirreno com losartana potássica em pacientes diabéticos. Evitar o uso de alisquirreno com losartana potássica em pacientes com insuficiência renal (GFR, 60 mL/min).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Aparência:

Losacoron® 50 mg: São comprimidos revestidos de coloração branca a levemente amarelada, isentos de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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.

Este medicamento 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 de losartana potássica é de 50 mg uma vez ao dia. Uma dose baixa de hidroclorotiazida deve ser adicionada e/ou a dose de losartana potássica 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.

Bula do Profissional de Saúde

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 betabloqueadores e agentes de ação central) e também com insulina e outros agentes hipoglicemiantes comumente utilizados (como sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glicosidase).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados de hipertensão, verificou-se que a losartana potássica é geralmente bem tolerada; 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 losartana potássica 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 losartana potássica. 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 a losartana potássica 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
Musculoesquelético		
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

A losartana potássica foi geralmente bem tolerada em estudos clínicos controlados sobre insuficiência cardíaca. Os efeitos adversos mais comuns relacionados à medicação foram tontura e hipotensão.

A losartana potássica foi geralmente bem tolerada 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 losartana potássica 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 da losartana potássica ou reação adversa ao atenolol.

A losartana potássica foi geralmente bem tolerada 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:

Bula do Profissional de Saúde

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.

Gastrintestinais: 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).

Musculoesquelético: mialgia, artralgia.

Sistemas nervoso / psiquiátrico: enxaqueca, disgeusia.

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

Respiratório: tosse.

Pele: urticária, prurido, eritema, 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 de losartana potássica. 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 losartana potássica 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.

III. DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0392.0079

Farm. Resp. Dra. Giovana Bettoni - CRF-GO nº 4617

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitapan Ind. Farmacêutica Ltda.

Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Indústria Brasileira

XXXXXX-07/14A



Bula do Profissional de Saúde

Anexo B**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
22/08/2014	-	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	- Atualização dos itens "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".	VP/VPS	50 mg
09/09/2013	0757766/13-4	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário. - Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	50 mg

Bula_Losacoron_50mg

Vitapan 2014 - XXXXXX - 07/14A