

Losartion®
losartana potássica

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido - embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL – ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

losartana potássica 50 mg
Excipientes: celulose microcristalina; lactose; amido; estearato de magnésio; dióxido de silício; opadry azul.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

LOSARTION® é um medicamento que reduz a pressão arterial.

O seu efeito anti-hipertensivo máximo é obtido 3 a 6 semanas após o início da terapia.

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

O prazo de validade do produto encontra-se impresso no cartucho. Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem do produto. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido.

Informe ao médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após o seu término.

Informe ao médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

LOSARTION® tem sido geralmente bem tolerado em estudos clínicos controlados de hipertensão e insuficiência cardíaca. Informe ao médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, tais como tontura e hipotensão.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe ao médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Informe ao seu cirurgião dentista do uso do medicamento.

LOSARTION® é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

LOSARTION®, membro de uma nova classe de agentes para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, é um antagonista do receptor (tipo AT1) da angiotensina II.

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 AT1 encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo vascular liso, 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 da musculatura lisa. Um segundo receptor da angiotensina II foi identificado como subtipo AT2, mas sua função na homeostase cardiovascular é desconhecida.

A losartana é um composto sintético potente, ativo por via oral. Em bioensaios de ligação e farmacológicos, liga-se seletivamente ao receptor AT1. *In vitro* e *in vivo*, tanto a losartana quanto seu metabólito ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, sem levar em consideração sua fonte ou via de síntese. Diferentemente de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não tem efeitos agonistas.

A losartana liga-se seletivamente ao receptor AT1 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. Conseqüentemente, os efeitos não-relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT1, 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 ativo do ácido carboxílico 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 alcançadas em 1 hora e em 3 a 4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo no perfil da concentração plasmática de losartana quando a droga foi administrada com uma refeição padronizada.

Distribuição

Tanto a losartana quanto seu metabólito ativo têm uma ligação > 99% com as proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. O volume de distribuição de

losartan é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que a losartana praticamente não atravessa a barreira hemato-encefálica.

Metabolismo

Aproximadamente 14% da dose de losartana administrada por via intravenosa ou oral são convertidos ao seu metabólito ativo. Após a administração intravenosa ou oral de losartana potássica marcado com C14, a radioatividade plasmática circulante é fundamentalmente atribuída a losartana e ao seu metabólito ativo. A conversão mínima de losartana ao seu metabólito ativo foi observada em aproximadamente 1% dos indivíduos estudados.

Em adição ao metabólito ativo, metabólitos inativos são formados, incluindo dois principais metabólitos formados por hidroxilação da cadeia lateral butílica e um metabólito secundário, um glucuronídeo N-2 tetrazol.

Eliminação

O clearance plasmático de losartana e de seu metabólito ativo é de aproximadamente 600 ml/min e 50 ml/min, respectivamente. O clearance renal de losartana e de seu metabólito ativo é de aproximadamente 74 ml/min e de 26 ml/min, respectivamente. Quando o losartana é administrada por via oral, aproximadamente 4% da dose são excretados inalterados na urina, e 6% são excretados na urina na forma de metabólito ativo. A farmacocinética de losartana e de seu metabólito ativo é linear com doses de losartana potássica de até 200 mg.

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas de losartana e de seu metabólito ativo diminuem poli-exponencialmente com a meia-vida final de aproximadamente 2 horas e 6-9 horas, respectivamente. Durante a administração da dose diária de 100 mg, nem a losartana, nem o seu metabólito ativo se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar quanto a urinária contribuem para a eliminação de losartana e seus metabólitos. Após uma dose oral de losartana potássica marcado com C14 em seres humanos, aproximadamente 35% da radioatividade são recuperados na urina e 58%, nas fezes. Após uma dose intravenosa de losartana potássica marcado com C14 em seres humanos, aproximadamente 43% da radioatividade são recuperados na urina e 50%, nas fezes.

Indicações

LOSARTION® é indicado para o tratamento da hipertensão.

LOSARTION® é indicado para o tratamento da insuficiência cardíaca, geralmente em combinação com diuréticos e digitálicos.

LOSARTION® tem demonstrado efeito benéfico na sobrevida desses pacientes (veja PRECAUÇÕES).

Contra-indicações

LOSARTION® é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Precauções

Hipotensão e desequilíbrio hidro/eletrolítico

Em pacientes que apresentam depleção de volume intravascular (por exemplo, aqueles tratados com altas doses de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática. Essas condições devem ser corrigidas antes da administração de LOSARTION®, ou deve-se utilizar uma dose inicial mais baixa (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO).

Disfunção hepática

Com base em dados de farmacocinética que demonstram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana em pacientes cirróticos, deve-se considerar doses mais baixas em pacientes com histórico de disfunção hepática (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO).

Disfunção renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal, em indivíduos susceptíveis; essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação da terapia.

Outras drogas que afetam o sistema renina-angiotensina podem aumentar as taxas de uréia e creatinina séricas em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único. Foram relatados efeitos similares com LOSARTION®; essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação da terapia.

Pacientes com insuficiência cardíaca

A substituição de um inibidor da ECA por LOSARTION® em pacientes com insuficiência cardíaca estável não foi adequadamente estudada. O uso concomitante de LOSARTION® e inibidores da ECA não foi adequadamente estudado.

Gravidez

Quando utilizadas durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, as drogas 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 LOSARTION® deve ser suspenso o mais rapidamente possível.

Embora não haja experiência com a utilização de LOSARTION® em mulheres grávidas, estudos realizados com losartana potássica em animais demonstraram danos e morte do feto e do recém-nascido; acredita-se que esse mecanismo seja 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 LOSARTION® for administrado durante o segundo ou o terceiro trimestres da gravidez.

Nutrizes

Não se sabe se losartana é excretada no leite humano. Uma vez que muitas drogas são excretadas no leite humano e devido ao potencial de efeitos adversos no lactente, deve-se optar por suspender a amamentação ou o tratamento com LOSARTION®, levando-se em consideração a importância da droga 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 no perfil de eficácia e segurança de losartana, relacionada à idade.

Interações medicamentosas

Não foram identificadas interações medicamentosas de significado clínico. Os compostos que foram avaliados nos estudos clínicos de farmacocinética incluem hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital e cetoconazol.

Reações adversas

LOSARTION® tem se mostrado em geral bem tolerado em estudos clínicos controlados de hipertensão; os efeitos colaterais têm sido em geral de natureza leve e transitória e não têm requerido a descontinuação da terapia. A incidência global de efeitos colaterais relatados com LOSARTION® foi comparável à do placebo.

Em estudos clínicos controlados de hipertensão essencial, tontura foi o único efeito colateral relatado como relacionado à droga, que ocorreu com incidência superior à do placebo em 1% ou mais dos pacientes tratados com LOSARTION®. Além disso, efeitos ortostáticos relacionados à dose foram observados em menos de 1% dos pacientes. Raramente foi relatado exantema, embora a incidência em estudos clínicos controlados tenha sido menor do que a do placebo.

LOSARTION® tem sido geralmente bem tolerado em estudos clínicos controlados de insuficiência cardíaca. Os efeitos adversos mais comuns relacionados à droga foram tontura e hipotensão.

Foram relatados os seguintes efeitos adversos após a comercialização do produto:

Hipersensibilidade: angioedema (envolvendo edema de face, lábios, faringe e/ou língua) foi raramente relatado em pacientes tratados com losartana.

Gastrointestinais: diarreia, anormalidades da função hepática. Músculo-

esqueléticos: mialgia. Sistemas nervoso e psiquiátrico: enxaqueca. Pele: urticária, prurido.

Em estudos clínicos controlados de hipertensão essencial, alterações clinicamente importantes em parâmetros laboratoriais padrão foram

raramente associadas com a administração de LOSARTION®. Hipercalemia (potássio sérico > 5,5 mEq/l) ocorreu em 1,5% dos pacientes. Elevações nos valores de ALT ocorreram raramente e voltaram aos valores iniciais com a descontinuação da terapia.

Posologia e administração

Hipertensão

A dose inicial usual e de manutenção da terapia é de 50 mg uma vez ao dia, para a maioria dos pacientes. O efeito anti-hipertensivo máximo é obtido 3-6 semanas após o início da terapia. 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 PRECAUÇÕES).

Não há necessidade de ajuste posológico inicial para pacientes idosos ou para pacientes com disfunção renal, incluindo pacientes sob diálise. Deve ser considerada a utilização de uma dose mais baixa para pacientes com história de disfunção hepática (veja PRECAUÇÕES).

LOSARTION® pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

LOSARTION® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Insuficiência cardíaca

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

LOSARTION® pode ser administrado com e sem alimentos.

Superdose

Os dados disponíveis relativos à superdose em seres 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 losartana, nem o seu metabólito ativo podem ser removidos da circulação por hemodiálise.

A observação a seguir refere-se a dispositivo legal (Portaria 11/81 da DIMED), aplicável a todo e qualquer novo medicamento durante os primeiros cinco anos de comercialização.

Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

- **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

- **NQ** do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

M.S. 1.0089.0323

Farm. Resp.: Marcos A. Silveira Jr. - CRF-RJ n.º 6403

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira



033735B/A

PHARMACODE: 1863