



TORLÓS H[®]

(losartana potássica + hidroclorotiazida)

Comprimido revestido- 50 mg + 12,5 mg

Comprimido revestido- 100 mg + 25 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

TORLÓS H[®]
losartana potássica + hidroclorotiazida

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**TORLÓS H[®]**
losartana potássica + hidroclorotiazida

Comprimidos revestidos 50 mg + 12,5 mg: embalagens com 14 e 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 100 mg + 25 mg: embalagens com 14 e 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO**COMPOSIÇÃO**Cada comprimido revestido de TORLÓS H[®] contém:

losartana potássica..... 50 mg

hidroclorotiazida..... 12,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício (coloidal), estearato de magnésio, TRC coat A e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de TORLÓS H[®] contém:

losartana potássica..... 100 mg

hidroclorotiazida..... 25 mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, amido, dióxido de silício (coloidal), talco, estearato de magnésio, hipromelose, hiprolose, dióxido de titânio e amarelo de quinolina.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Hipertensão**TORLÓS H[®] é indicado para o tratamento da hipertensão quando a terapia combinada for apropriada.**Redução do Risco de Morbidade e Mortalidade Cardiovasculares em Pacientes****Hipertensos com Hipertrofia Ventricular Esquerda**TORLÓS H[®] é uma combinação de losartana e hidroclorotiazida. Em pacientes hipertensos e com hipertrofia ventricular esquerda, a losartana, frequentemente em combinação com a hidroclorotiazida, reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares conforme 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**).**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Estudos Clínicos****Losartana-Hidroclorotiazida**

Quando utilizadas em combinação, a losartana e a hidroclorotiazida apresentam efeito aditivo quanto a sua eficácia anti-hipertensiva. O efeito anti-hipertensivo de losartana + hidroclorotiazida é mantido por um período de 24 horas. Nos estudos clínicos com pelo menos

um ano de duração, o efeito anti-hipertensivo foi mantido com o tratamento continuado. Apesar da redução significativa da pressão arterial, a administração de losartana + hidroclorotiazida não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. Nos estudos clínicos, após 12 semanas de terapia com losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg, a pressão diastólica em posição sentada, no vale, foi reduzida em até 13,2 mmHg, em média.

Em um estudo comparativo entre as combinações de losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg e captopril 50 mg/hidroclorotiazida 25 mg em pacientes hipertensos jovens (< 65 anos de idade) e idosos (\geq 65 anos de idade), as respostas anti-hipertensivas foram semelhantes entre os dois tratamentos e por faixa etária. Em geral, do ponto de vista estatístico, ocorreram significativamente menos efeitos adversos clínicos relacionados ao medicamento e descontinuações por efeitos adversos clínicos com losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg do que com captopril 50 mg/hidroclorotiazida 25 mg.

Um estudo conduzido com 131 pacientes com hipertensão grave demonstrou a utilidade de losartana + hidroclorotiazida administrado como tratamento inicial e em um esquema com outros agentes anti-hipertensivos após 12 semanas de terapia.

A losartana + hidroclorotiazida é eficaz na redução da pressão arterial em pacientes do sexo masculino e feminino, de qualquer etnia, em pacientes jovens (< 65 anos de idade) e idosos (\geq 65 anos de idade) e em todos os graus de hipertensão.

Hipertensão Grave [Pressão Arterial Diastólica (PAD) na Posição Sentada \geq 110 mmHg]

A segurança e a eficácia de losartana + hidroclorotiazida como tratamento inicial para hipertensão grave (PAD média na posição sentada no período basal \geq 110 mmHg confirmada em 2 ocasiões distintas) foram demonstradas em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randômico, com 6 semanas de duração, que envolveu 585 pacientes com hipertensão grave. O desfecho primário foi a comparação em 4 semanas de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial diastólica (PAD, na posição sentada, no vale <90 mmHg) com losartana/hidroclorotiazida 50/12,5 mg *versus* pacientes tratados com losartana 50 mg titulados para 100 mg conforme necessário para atingir a meta de pressão arterial diastólica. O desfecho secundário foi uma comparação em 6 semanas de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial diastólica com losartana/hidroclorotiazida 50/12,5 mg titulado conforme necessário para losartana/hidroclorotiazida 100/25 mg *versus* pacientes que receberam losartana 50 mg titulados para 100 mg e depois para 150 mg. Em uma análise *post-hoc*, os pacientes que atingiram a meta de pressão arterial sistólica (na posição sentada, no vale, < 140 mmHg) foram comparados entre os 2 grupos de tratamento na 4ª e na 6ª semanas.

Após 4 semanas de tratamento, mais pacientes que receberam o regime de combinação de losartana + hidroclorotiazida 50/12,5 mg atingiram a meta de pressão arterial diastólica do que os que receberam a monoterapia com losartana 50 ou 100 mg (17,6% *versus* 9,4%, respectivamente; $p=0,007$). Da mesma forma, após 6 semanas de terapia, mais pacientes que receberam o regime de combinação atingiram a meta de pressão arterial diastólica do que os que receberam a monoterapia (29,8% *versus* 12,5%, respectivamente; $p<0,001$). Além disso, mais pacientes atingiram a meta de pressão arterial sistólica com o esquema de combinação *versus* a monoterapia em cada ponto de tempo (4ª semana: 24,5% *versus* 11,9%, respectivamente; $p<0,001$; 6ª semana: 36,9% *versus* 14,1%, respectivamente; $p<0,001$). A segurança e a tolerabilidade de losartana + hidroclorotiazida para pacientes com hipertensão grave foram comparáveis às da monoterapia com losartana por ocasião da primeira dose, na 4ª e na 6ª semanas de tratamento.

Losartana

A eficácia anti-hipertensiva da losartana foi demonstrada em 11 estudos controlados que envolveram 1.679 pacientes que receberam losartana, 471 pacientes que receberam placebo e 488 pacientes que receberam uma variedade de agentes comparativos. A administração única diária de losartana a pacientes com hipertensão essencial leve a moderada produziu reduções estatisticamente significativas nas pressões arteriais sistólica e diastólica; nos estudos clínicos de até um ano de duração, o efeito anti-hipertensivo foi mantido. A medição da pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em relação ao pico (5-6 horas pós-dose) demonstrou redução da pressão arterial relativamente suave durante as 24 horas. O efeito anti-hipertensivo acompanhou os ritmos diurnos naturais. A redução da pressão arterial ao final do intervalo posológico foi de

aproximadamente 70%-80% do efeito observado 5-6 horas pós-dose. O efeito anti-hipertensivo máximo foi atingido 3-6 semanas após o início do tratamento. Apesar da redução significativa da pressão arterial, a administração de losartana não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. A descontinuação da losartana em pacientes hipertensos não resultou em rebote abrupto da pressão arterial.

A administração única diária de 50-100 mg de losartana produziu efeito anti-hipertensivo significativamente maior do que 50-100 mg de captopril administrado uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50 mg de losartana foi semelhante ao obtido com a administração única diária de 20 mg de enalapril. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50-100 mg de losartana foi comparável ao obtido com a administração única diária de 50-100 mg de atenolol. O efeito da administração única diária de 50-100 mg de losartana também foi equivalente ao efeito de 5-10 mg de felodipina de liberação prolongada em hipertensos idosos (≥ 65 anos de idade) após 12 semanas de tratamento.

A losartana é igualmente eficaz em hipertensos do sexo masculino e feminino e jovens (< 65 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade). Embora a losartana tenha apresentado efeito anti-hipertensivo em todas as etnias estudadas, a exemplo de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, a resposta média à monoterapia com losartana foi menor em pacientes hipertensos negros.

Quando administrada com diuréticos tiazídicos, os efeitos redutores da pressão arterial da losartana são aproximadamente aditivos.

Uma vez que a losartana bloqueia seletivamente o local do receptor AII, espera-se que pacientes que recebem a losartana não desenvolvam tosse. Em um estudo controlado com 8 semanas de duração, a incidência de tosse em pacientes hipertensos com histórico de tosse durante o tratamento com inibidor da ECA, a incidência de tosse relatada por pacientes recebendo losartana ou um agente não associado à tosse induzida por um inibidor da ECA

(hidroclorotiazida) foi semelhante e significativamente mais baixa do que em pacientes expostos novamente a um inibidor da ECA. Além disso, em uma análise global de 16 estudos clínicos duplo-cegos que envolveram 4.131 pacientes, a incidência de tosse relatada espontaneamente em pacientes que receberam losartana foi semelhante (3,1%) à de pacientes que receberam placebo (2,6%) ou hidroclorotiazida (4,1%), enquanto a incidência com os inibidores da ECA foi de 8,8%.

Estudo LIFE: o estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) foi um estudo randômico, triplo-cego, controlado com medicação ativa, que envolveu 9.193 pacientes hipertensos com idade entre 55 e 80 anos (média de 67 anos de idade) e hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. Dos pacientes admitidos no período basal, 1.195 (13%) 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 cardiovasculares protetores da losartana *versus* o atenolol, acima e além dos benefícios do controle da pressão arterial (a pressão arterial foi medida no vale). Visando atingir esse objetivo, o estudo foi desenhado para se obter a mesma pressão arterial em ambos os grupos de tratamento. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 50 mg de losartana ou 50 mg de atenolol em doses únicas diárias. Se a meta de pressão arterial ($<140/90$ mmHg) não fosse atingida, primeiramente eram adicionados 12,5 mg de hidroclorotiazida e, se necessário, a dose de losartana ou de atenolol era então aumentada para 100 mg uma vez ao dia. Se necessários, outros tratamentos anti-hipertensivos (por exemplo, aumento da dose de hidroclorotiazida para 25 mg ou adição de outra terapia diurética, bloqueadores de canais de cálcio, alfabloqueadores ou agentes de ação central, mas não inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou betabloqueadores) eram adicionados ao esquema terapêutico para se atingir a meta de pressão arterial. No esforço para controlar a pressão arterial, os pacientes nos dois braços do estudo LIFE receberam concomitantemente hidroclorotiazida na maior parte do tempo em que receberam o medicamento de estudo (73,9% e 72,4% dos dias nos braços de losartana e atenolol, respectivamente).

Em ambos os grupos de tratamento, a pressão arterial foi significativamente reduzida a níveis semelhantes e uma proporção semelhante de pacientes atingiu a meta da pressão arterial. A duração média do seguimento foi de 4,8 anos.

O desfecho primário foi o composto de morbidade e mortalidade cardiovasculares conforme avaliado por redução da incidência de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio combinados. Os resultados demonstraram que o tratamento com losartana resultou em 13% de redução do risco ($p=0,021$) em comparação com atenolol para pacientes que atingiram o desfecho primário composto.

O tratamento com losartana reduziu o risco de acidente vascular cerebral em 25% em relação a 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 sobre o desfecho primário composto pareceu estar acima e além dos seus efeitos benéficos sobre o controle da pressão arterial apenas.

Para o desfecho primário composto, nos subgrupos de pacientes com histórico de diabetes *mellitus* ($n=1.195$) ou hipertensão sistólica isolada (HSI) ($n=1.326$) no período basal, os resultados do tratamento com losartana foram compatíveis com o benefício da terapia com losartana observado na população global do estudo: em pacientes com diabetes, foi observado 24% de redução do risco ($p=0,03$) e em pacientes com HSI, 25% de redução do risco ($p=0,06$). Consistente com os resultados observados na população global, a redução do risco de acidente vascular cerebral foi um importante fator de contribuição para o benefício observado em pacientes com diabetes ou HSI.

Para pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, losartana + hidroclorotiazida é uma formulação alternativa adequada para pacientes que receberiam a administração concomitante de losartana e hidroclorotiazida uma vez ao dia para redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Raça: no estudo LIFE, o risco de apresentar o desfecho primário composto entre os pacientes negros que receberam atenolol ($n=263$) era mais baixo em comparação com o risco entre os pacientes negros que receberam losartana ($n=270$). Com base no estudo LIFE, os benefícios da losartana na morbidade e mortalidade cardiovasculares em comparação com o atenolol não se aplicam a pacientes negros hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.

Nesse estudo, a losartana foi em geral bem tolerada. O perfil de tolerabilidade de losartana foi superior ao do atenolol conforme evidenciado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

Losartana-Hidroclorotiazida

Os componentes de TORLÓS H[®] apresentam efeito aditivo sobre a redução da pressão arterial, diminuindo a pressão arterial a um grau maior do que qualquer um dos componentes isoladamente. Acredita-se que esse efeito seja resultado de ações complementares de ambos os componentes. Além disso, como resultado de seu efeito diurético, a hidroclorotiazida aumenta a atividade plasmática de renina, a secreção de aldosterona e os níveis de angiotensina II e diminui o potássio sérico. A administração de losartana bloqueia todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II e, por meio da inibição da aldosterona, poderia tender a atenuar a perda de potássio associada ao diurético.

A losartana apresenta efeito uricosúrico leve e transitório. A hidroclorotiazida causa aumentos modestos do ácido úrico; a combinação de losartana e hidroclorotiazida tende a atenuar a hiperuricemia induzida pelo diurético.

Losartana

A angiotensina II, um vasoconstritor potente, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina e um importante determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT₁ encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo liso vascular, glândula adrenal, 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. Um segundo receptor de angiotensina II foi identificado como receptor de subtipo AT₂, porém não tem função conhecida na homeostase cardiovascular.

A losartana é um composto potente, sintético, ativo por via oral. Com base nos bioensaios de ligação e farmacológicos, a angiotensina II liga-se seletivamente ao receptor AT₁. *In vitro* e *in*

vivo, tanto a losartana como seu metabólito de ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da sua origem ou via de síntese. Ao contrário de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não apresenta efeitos agonistas.

A losartana liga-se seletivamente ao receptor AT1 e não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Além disso, a losartana não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, os efeitos não relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT1, tais como a potencialização dos efeitos mediados pela bradicinina ou a geração de edema (losartana, 1,7%; placebo, 1,9%), não estão associados à losartana.

Hidroclorotiazida

O mecanismo do efeito anti-hipertensivo das tiazidas é desconhecido. As tiazidas não afetam usualmente a pressão arterial normal.

A hidroclorotiazida é um diurético e anti-hipertensivo. A hidroclorotiazida afeta o mecanismo tubular renal distal de reabsorção de eletrólitos. A hidroclorotiazida aumenta a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese pode ser acompanhada de alguma perda de potássio e bicarbonato.

O efeito diurético inicia-se 2 horas após a administração oral, atinge o nível máximo em cerca de 4 horas e dura aproximadamente 6 a 12 horas.

Farmacocinética

Absorção

Losartana

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 médias das concentrações máximas de losartana e de seu metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo sobre o perfil de concentração plasmática da losartana quando o fármaco foi administrado com uma refeição padrão.

Distribuição

Losartana

Tanto a losartana como seu metabólito ativo apresentam taxas de ligação a proteínas plasmáticas $\geq 99\%$, principalmente à albumina. O volume de distribuição da losartana é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que a losartana atravessa fracamente, quando atravessa, a barreira hematoencefálica.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária, porém não a barreira hematoencefálica, e é excretada no leite humano.

Metabolismo

Losartana

Cerca de 14% de uma dose de losartana administrada por via intravenosa ou oral é convertida ao seu metabólito ativo. Após administração oral e intravenosa de losartana potássica marcada com ^{14}C , a radioatividade plasmática circulante é atribuída principalmente à losartana e ao seu metabólito ativo. Observou-se conversão mínima da losartana a seu metabólito ativo em cerca de 1% dos indivíduos estudados.

Além do metabólito ativo, são formados metabólitos inativos, incluindo dois importantes metabólitos formados por hidroxilação da cadeia lateral butílica e um metabólito menos importante, um glicuronídeo tetrazol N-2.

Eliminação

Losartana

Os *clearances* plasmáticos de losartana e seu metabólito ativo são de cerca de 600 mL/min e 50 mL/min, respectivamente. Os *clearances* renais de losartana e seu metabólito ativo são de cerca de 74 mL/min e 26 mL/min, respectivamente. Quando a losartana é administrada por via oral,

aproximadamente 4% da dose é excretada de forma inalterada na urina e cerca de 6% da dose é excretada na urina como metabólito ativo. A farmacocinética de losartana e seu metabólito ativo é linear, com doses orais de losartana potássica de até 200 mg.

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas de losartana e seu metabólito ativo declinam poliexponencialmente, com meia-vida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respectivamente. Durante a administração única diária de 100 mg, a losartana e seu metabólito ativo não se acumulam de forma significativa no plasma.

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

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada, porém é eliminada rapidamente pelos rins. Quando os níveis plasmáticos foram acompanhados durante pelo menos 24 horas, observou-se que a meia-vida plasmática variou de 5,6 e 14,8 horas. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada de forma inalterada em 24 horas.

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. Os efeitos de losartana potássica + hidroclorotiazida sobre os níveis de ARP e de angiotensina II foram semelhantes aos observados com 50 mg de losartana.

Uma vez que a losartana é um antagonista específico do receptor de angiotensina II tipo AT_1 , 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

TORLÓS H[®] é contraindicado para:

- pacientes hipersensíveis a quaisquer componentes desse produto;
- pacientes com anúria;
- pacientes hipersensíveis a outras medicações derivadas das sulfonamidas.

TORLÓS H[®] não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Losartana-Hidroclorotiazida

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

Insuficiência renal e hepática: TORLÓS H[®] não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática ou com insuficiência renal grave (depuração de creatinina ≤ 30 mL/min) (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Losartana

Insuficiência Renal

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

Outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina podem aumentar os níveis séricos de ureia e creatinina em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único. Efeitos semelhantes têm sido relatados com a losartana, os quais podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Hidroclorotiazida

Desequilíbrio Hidroeletrólítico e Hipotensão

A exemplo de todas as terapias anti-hipertensivas, pode ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de desequilíbrio hídrico ou eletrólítico (por exemplo, depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalcemia) que pode ocorrer durante vômitos ou diarreias intercorrentes. Nesses pacientes, deve ser feita determinação periódica dos eletrólitos séricos, em intervalos apropriados.

Efeitos Endócrinos e Metabólicos

O tratamento com tiazídicos pode diminuir a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajuste posológico de agentes antidiabéticos, incluindo insulina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

As tiazidas podem reduzir a excreção urinária de cálcio e provocar elevação discreta e intermitente do cálcio sérico. Hipercalemia acentuada pode ser evidência de hiperparatireoidismo oculto. O tratamento com tiazidas deve ser descontinuado antes de serem realizados testes para avaliação da função das paratireoides.

Elevações nos níveis de colesterol e de triglicérides podem estar associadas com o tratamento diurético com tiazídicos. O tratamento com tiazídicos pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos pacientes. Uma vez que a losartana reduz o ácido úrico, a losartana em combinação com a hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida por diuréticos.

Outros

Em pacientes recebendo tiazidas, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica. Foi relatada exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico com o uso de tiazidas.

Gravidez e Lactação: categorias C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres).

Quando utilizados durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, os medicamentos 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 TORLÓS H[®] deve ser descontinuado o mais rapidamente possível.

Embora não haja experiência com o uso de losartana + hidroclorotiazida em mulheres grávidas, estudos com losartana potássica em animais demonstraram danos fetal e neonatal e morte, cujo mecanismo acredita-se que seja farmacologicamente mediado pelos efeitos no sistema renina-angiotensina. Em seres 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 TORLÓS H[®] for administrado durante o segundo ou terceiro trimestres da gravidez.

As tiazidas cruzam a barreira placentária e aparecem no sangue do cordão umbilical. A utilização rotineira de diuréticos em mulheres grávidas saudáveis não é recomendada e expõe a mãe e o feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que ocorreram em adultos. Os diuréticos não evitam o desenvolvimento de toxemia da gravidez e não há evidência satisfatória de que sejam úteis para o tratamento da toxemia.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres 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 a losartana é excretada no leite materno. As tiazidas aparecem no leite materno. Em razão do potencial de efeitos adversos para o lactente, deve-se decidir pela interrupção do medicamento ou da amamentação, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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

Uso em Idosos: em estudos clínicos, não houve diferenças clinicamente significativas nos perfis de eficácia e de segurança de losartana potássica + hidroclorotiazida em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) e em pacientes mais jovens (< 65 anos de idade).

Raça: com base no estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*), os benefícios da losartana na morbidade e mortalidade, quando comparado ao atenolol, não se aplicam aos pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora ambos os esquemas de tratamento efetivamente abaixem a pressão sanguínea em pacientes negros. Na população geral do estudo LIFE ($n= 9.193$), o tratamento com losartana resultou em redução de 13% do risco ($p= 0,021$), quando comparado ao tratamento com atenolol, para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto de incidência de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio combinados. Nesse estudo, a losartana reduziu o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares, quando comparada ao atenolol, em pacientes hipertensivos não negros com hipertrofia ventricular esquerda ($n= 8.660$), conforme avaliado pelo desfecho primário composto da incidência de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio combinados ($p= 0,003$). Nesse estudo, entretanto, o risco do desfecho primário composto foi mais baixo em pacientes negros que receberam atenolol quando comparado com o risco entre os pacientes negros que receberam losartana ($p= 0,03$). No subgrupo de pacientes negros ($n= 533$; 6% dos pacientes do estudo LIFE), houve 29 desfechos primários entre 263 pacientes com atenolol (11%, 25,9 por 1.000 pacientes-ano) e 46 desfechos primários entre 270 pacientes (17%, 41,8 por 1.000 pacientes-ano) com losartana.

Dirigir e Operar Máquinas: não existem dados que sugerem que losartana potássica + hidroclorotiazida afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Losartana

Não foram identificadas interações medicamentosas de significado clínico com os seguintes compostos avaliados nos estudos de farmacocinética clínica: hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital (veja **Hidroclorotiazida, Álcool, Barbituratos ou Narcóticos**, a seguir), cetoconazol e eritromicina. Houve relatos de que a rifampina e o fluconazol reduzem os níveis do metabólito ativo. As consequências clínicas dessas interações não foram avaliadas.

A exemplo de outros compostos que bloqueiam a angiotensina II ou seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos de sais contendo potássio podem aumentar o potássio sérico.

A exemplo de outros fármacos que afetam a excreção de sódio, a excreção de lítio pode ser reduzida, portanto os níveis séricos de lítio devem ser monitorados cuidadosamente quando sais de lítio forem administrados concomitantemente com antagonistas dos receptores de angiotensina II.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores de COX-2) podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros medicamentos anti-hipertensivos, portanto o efeito anti-hipertensivo dos antagonistas dos receptores de angiotensina II ou inibidores da ECA podem ser atenuados pelos AINES, incluindo os inibidores seletivos de COX-2.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em terapia diurética) que estão sendo tratados com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a coadministração dos antagonistas dos receptores de angiotensina II ou inibidores da ECA pode resultar em aumento da 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 (SRAA) com bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores de ECA ou alisquireno está associado com o aumento dos

riscos de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo falência renal aguda) quando comparado à monoterapia. Acompanhar de perto a pressão sanguínea, função renal e eletrólitos dos pacientes que utilizam TORLÓS H[®] e outros agentes que afetam o SRAA. Não coadministrar alisquireno com TORLÓS H[®] em pacientes com diabetes. Evitar o uso de alisquireno com TORLÓS H[®] em pacientes com insuficiência renal (TFG < 60mL/min).

Hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com os diuréticos tiazídicos:

Álcool, Barbituratos ou Narcóticos: pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Medicamentos Antidiabéticos (Orais ou Insulina): pode ser necessário ajuste posológico do antidiabético.

Outras Medicações Anti-hipertensivas: efeito aditivo.

Colestiramina e Resinas de Colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica. Doses únicas de colestiramina ou de resinas de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem sua absorção no trato gastrointestinal em até 85 e 43%, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH ou glicirrizina (encontrada no alcaçuz): intensificam a depleção eletrolítica, particularmente hipocalemia.

Aminas Pressoras (Exemplo: Adrenalina): possível redução das respostas às aminas pressoras, mas não o suficiente para impedir seu uso.

Relaxantes Não Despolarizantes do Sistema Musculoesquelético (Exemplo:

Tubocurarina): possível aumento da resposta ao relaxante muscular.

Lítio: agentes diuréticos reduzem a depuração renal do lítio e aumentam o risco de toxicidade por lítio; o uso concomitante não é recomendado. Consulte as bulas das preparações de lítio antes de utilizá-las.

Medicações Anti-inflamatórias Não Esteroides, Incluindo Inibidores da Cicloxigenase-2: a administração de agentes anti-inflamatórios não esteroides, incluindo um inibidor seletivo da cicloxigenase-2, pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos.

Em alguns pacientes com comprometimento da função renal (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em terapia diurética) que estão sendo tratados com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2, a coadministração dos antagonistas dos receptores de angiotensina II ou inibidores da ECA pode resultar em aumento da 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.

Interações com Exames Laboratoriais: em razão do seu efeito no metabolismo do cálcio, as tiazidas podem interferir nos testes de função da paratireoide (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade.

Características físicas do produto:

Comprimidos de 50 mg + 12,5 mg: comprimidos revestidos de coloração vermelho rosado a avermelhado, redondo, biconvexo.

Comprimidos de 100 mg + 25 mg: comprimidos revestidos de coloração amarela, em forma oval, biconvexos, sulcados em ambos os lados.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TORLÓS H[®] pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

TORLÓS H[®] pode ser administrado com ou sem alimentos.

Hipertensão

A dose usual inicial e a dose de manutenção de TORLÓS H[®] é de um comprimido TORLÓS H[®] 50/12,5 mg (losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg) uma vez ao dia. Para os pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com TORLÓS H[®] 50/12,5 mg, a dose pode ser aumentada para 1 comprimido de TORLÓS H[®] 100/25 mg (losartana 100 mg/hidroclorotiazida 25 mg) uma vez ao dia ou 2 comprimidos de TORLÓS H[®] 50/12,5 mg uma vez ao dia. A dose máxima é de 1 comprimido de TORLÓS H[®] 100/25 mg uma vez ao dia ou 2 comprimidos de TORLÓS H[®] 50/12,5 mg uma vez ao dia. Em geral, atinge-se o efeito anti-hipertensivo em três semanas após o início do tratamento.

O tratamento com TORLÓS H[®] não deve ser iniciado em pacientes que apresentam depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes que estejam utilizando altas doses de diuréticos). TORLÓS H[®] não é recomendado para pacientes com insuficiência renal severa (depuração de creatinina \leq 30mL/min) ou para pacientes com insuficiência hepática.

Não é necessário ajuste posológico inicial de TORLÓS H[®] 50-12,5 em pacientes idosos.

TORLÓS H[®] 100-25 não deve ser usado como tratamento inicial em pacientes idosos.

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

A dose inicial usual é de 50 mg de losartana uma vez ao dia. Se a meta da pressão arterial não for atingida com 50 mg de losartana, a terapia deve ser titulada utilizando-se uma combinação de losartana e uma dose baixa de hidroclorotiazida (12,5 mg). Se necessário, a dose deve ser aumentada para 100 mg de losartana e 25 mg de hidroclorotiazida uma vez ao dia. TORLÓS H[®] 50/12,5 e TORLÓS H[®] 100/25 são formulações alternativas adequadas para pacientes que poderiam receber losartana e hidroclorotiazida concomitantemente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos com losartana potássica / hidroclorotiazida, não foram observados efeitos adversos peculiares a essa combinação. Os efeitos adversos foram limitados àqueles anteriormente relatados para losartana potássica e/ou hidroclorotiazida. A incidência global de efeitos adversos relatados com essa combinação foi comparável à observada com placebo. A porcentagem de descontinuações do tratamento também foi comparável à do placebo. Em geral, o tratamento com losartana potássica / hidroclorotiazida foi bem tolerado. Na maioria dos casos, os efeitos adversos foram leves e de natureza transitória e não exigiram a descontinuação do tratamento.

Em estudos clínicos controlados em hipertensão essencial, o único efeito adverso relatado como relacionado ao medicamento foi tontura, que ocorreu a uma incidência maior do que a observada com placebo em 1% ou mais dos pacientes que receberam losartana potássica / hidroclorotiazida.

Em estudos clínicos controlados que envolveram pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, a losartana, muitas vezes em combinação com hidroclorotiazida, foi geralmente bem tolerada. Os efeitos mais comuns relacionadas ao medicamento foram tontura, astenia/fadiga e vertigem.

Reações Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização com losartana potássica + hidroclorotiazida e/ou em estudos clínicos ou uso pós-comercialização com componentes individuais:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: trombocitopenia, anemia, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitose.

Distúrbios do Sistema Imune: reações anafiláticas, angioedema, incluindo edema de laringe e glote com obstrução das vias aéreas e/ou edema de face, lábios, faringe e/ou língua em pacientes

que receberam losartana; alguns destes pacientes apresentaram anteriormente angioedema com outros medicamentos, inclusive com inibidores da ECA.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico, incluindo hiponatremia e hipocalcemia.

Distúrbios psiquiátricos: Insônia, inquietação.

Distúrbios do Sistema Nervoso: Disgeusia, cefaleia, enxaqueca, parestesia.

Distúrbios oculares: Xantopsia, visão turva momentânea.

Distúrbios cardíacos: Palpitação e taquicardia.

Distúrbios vasculares: Efeitos ortostáticos dose-dependentes, angéite necrosante (vasculite) (vasculite cutânea).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Tosse, congestão nasal, faringite, distúrbio sinusal, infecção das vias aéreas superiores, desconforto respiratório (incluindo pneumonite e edema pulmonar).

Distúrbios gastrintestinais: Dispepsia, dor abdominal, irritação gástrica, cólicas, diarreia, constipação, náusea, vômitos, pancreatite, sialodenite.

Distúrbios hepato-biliares: Hepatite, icterícia (icterícia colestática intra-hepática).

Distúrbios da pele e do tecidos sub-cutâneos: erupção cutânea, prurido, púrpura (incluindo púrpura de Henoch-Schoenlein), necrólise epidermal tóxica, urticária, eritrodermia, fotossensibilidade, lúpus cutâneo eritematoso.

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo: Dor nas costas, câimbras musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Distúrbios renais e urinários: Glicosúria, disfunção renal, nefrite intersticial, insuficiência renal.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: Disfunção erétil/impotência.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração: Dor no peito, edema/inchaço, mal-estar, febre, fraqueza.

Investigações: Anormalidades da função hepática.

Achados de Testes Laboratoriais

Em estudos clínicos controlados, alterações clínicas importantes nos parâmetros laboratoriais padrão foram raramente associadas à administração de losartana potássica + hidroclorotiazida. Hipercalemia (potássio sérico > 5,5 mEq/L) ocorreu em 0,7% dos pacientes; nesses estudos, porém, não foi necessária a descontinuação de losartana potássica + hidroclorotiazida em razão da hipercalemia. Raramente ocorreram elevações de ALT, em geral solucionadas 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

Não há informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdose com TORLÓS H[®]. O tratamento é sintomático e de suporte. O tratamento com TORLÓS H[®] deve ser descontinuado e o paciente deve ser cuidadosamente observado. As medidas sugeridas incluem indução de êmese se a ingestão for recente e correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico, do coma hepático e da hipotensão por meio dos procedimentos de rotina.

Losartana

Há pouca informação disponível com relação à superdose em seres humanos. As manifestações mais prováveis de superdose seriam hipotensão e taquicardia; poderia ocorrer bradicardia com a estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, tratamento de suporte deverá ser instituído.

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

Hidroclorotiazida



Os sinais e sintomas mais comumente observados são aqueles causados pela depleção eletrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e pela desidratação resultante de diurese excessiva. Se também for administrado um digitálico, a hipocalemia pode acentuar arritmias cardíacas.

Não foi estabelecido o grau de remoção da hidroclorotiazida por hemodiálise.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0004

Farmacêutico Responsável: Dr. Ricardo Magela Rocha - CRF-SP nº 7.907

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad – Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800.7708818



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0601089/13-0	SIMILAR- Inclusão inicial do texto de bula	24/07/2013	Não se aplica	Dizeres legais