

Bula de acordo com a Portaria n° 110/1997

**TORLÓS®
losartana potássica**

I – IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

**TORLÓS®
losartana potássica**

Forma farmacêutica e apresentação:

Comprimidos revestidos 25 mg: embalagens com 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de TORLÓS® 25 mg contém:

losartana potássica25 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, hiprolose, talco, estearato de magnésio, TRC coat A e óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento:

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

**Cuidados de armazenamento:**

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

Prazo de validade:

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Gravidez e lactação:

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Pare de tomar TORLÓS[®] se estiver grávida ou engravidar durante o tratamento e procure o seu médico o mais rápido possível.

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

Cuidados na administração:

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

Interrupção do tratamento:

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas:

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Alguns pacientes podem apresentar tontura, fadiga, aturdimento, exantema ou urticária (vide item Reações Adversas em Informação Técnica). Informe ao seu médico imediatamente se você apresentar esses sintomas ou outros sintomas incomuns.

Alguns pacientes, especialmente pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, também podem apresentar aumento dos níveis de potássio no sangue. Informe ao seu médico se você apresentar doença renal e diabetes tipo 2 e proteinúria e/ou estiver tomando suplementos de potássio, medicamentos poupadores de potássio ou substitutos do sal da dieta que contêm potássio.

Se apresentar uma reação alérgica com inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou da língua que possa dificultar sua respiração ou capacidade de engolir, pare de tomar o medicamento e procure seu médico imediatamente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias:

Em geral, a losartana potássica não interage com alimentos ou outros medicamentos. É importante informar ao seu médico se estiver tomando suplementos de potássio, medicamentos poupadores de potássio ou substitutos do sal da dieta que contêm potássio.

Contraindicações e Precauções:

Este medicamento é contraindicado em pacientes com alergia a qualquer componente da formulação. Informe ao seu médico se tiver apresentado recentemente episódios de vômito ou diarreia excessivos. É muito importante informar problemas dos rins ou fígado.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

III – INFORMAÇÃO TÉCNICA**Características:**

A losartana potássica é um antagonista do receptor (tipo AT1) 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 AT1 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 AT2, cuja 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, independentemente da fonte ou via de síntese.

Diferentemente 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 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 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 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 à 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 são convertidos ao seu metabólito ativo. Após a administração intravenosa ou oral de losartana potássica marcado 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 de losartana e de seu metabólito ativo diminuem poliexponencialmente, 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 contribuem 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.

Indicações:*Hipertensão*

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

TORLÓS[®] 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 TORLÓS[®] em pacientes com insuficiência cardíaca que estejam estabilizados com inibidores da ECA.

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

TORLÓS[®] 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 (vide item Raça em Precauções e Advertências).

Proteção Renal em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Proteinúria

TORLÓS[®] 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.

Contraindicações:

O medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à losartana potássica ou a outros componentes da formulação.

Precauções e Advertências:*Hipersensibilidade.*

Angioedema (vide item Reações adversas).

Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrólítico:

Em pacientes que apresentam depleção de volume intravascular (por exemplo, aqueles tratados com altas doses de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática. Essas situações devem ser corrigidas antes da administração da losartana potássica, ou deve-se utilizar dose inicial mais baixa (vide item Posologia).

Desequilíbrios eletrólíticos 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 a losartana potássica quando comparado ao grupo placebo; entretanto, poucos pacientes descontinuaram o tratamento em razão de hipercalemia (vide item Reações adversas).

Insuficiência hepática:

Com base nos dados de farmacocinética que demonstram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana em pacientes com cirrose, deve-se considerar doses mais baixas para pacientes com histórico de insuficiência hepática (vide item Posologia).

Insuficiência renal:

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas, em indivíduos susceptíveis, 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 a losartna potássica; essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Insuficiência cardíaca:

O uso concomitante de losartana potássica e inibidores da ECA não foi adequadamente estudado.

Raça:

Com base no estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* - Intervenção com losartana para redução de desfechos na hipertensão), os benefícios de losartana potássica na morbidade e mortalidade cardiovascular comparados aos do atenolol não se aplicam a pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora os dois esquemas terapêuticos reduzam efetivamente a pressão arterial em pacientes negros. Na população total do estudo LIFE (n=9.193), o tratamento com a losartana potássica comparado ao atenolol reduziu em 13% (p=0,021) o risco do desfecho primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Nesse estudo, a losartana potássica reduziu o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular comparado ao atenolol em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda que não eram negros (n=8.660) conforme avaliado pelo desfecho primário composto (incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio) (p=0,003). Nesse estudo, entretanto, o risco de os pacientes negros que receberam atenolol apresentarem o desfecho primário composto foi menor quando comparado ao risco daqueles 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 que receberam atenolol (11%, 25,9 por 1.000 pacientes/ano) e 46, entre os 270 pacientes que receberam losartana potássica (17%, 41,8 por 1.000 pacientes/ano).

Gravidez:

Quando utilizados durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e até morte do feto em desenvolvimento. Quando houver confirmação de gravidez, o tratamento com a losartana potássica deve ser suspenso o mais rapidamente possível.

Embora não haja experiência com a utilização de 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 isto 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 a losartana potássica for administrada durante o segundo ou o terceiro trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestre).

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

Lactação:

Não se sabe se a losartana é excretada no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e por causa do 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.

Pediatria:

A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas.

Pacientes idosos:

Nos estudos clínicos, não houve diferença relacionada à idade nos perfis de eficácia e segurança de losartana.

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 (por exemplo, espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio pode resultar em aumento do potássio sérico.

O efeito anti-hipertensivo da losartana, a exemplo do que ocorre com outros anti-hipertensivos, pode ser atenuado pelo anti-inflamatório não esteróide indometacina.

Reações adversas colaterais e alteração de exames laboratoriais

Em estudos clínicos controlados de hipertensão, verificou-se que a losartana potássica, em geral, é 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 a 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 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
Cãibras 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 relacionadas à medicação mais comuns foram tontura, astenia/fadiga e vertigem.

No estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*), dentre os pacientes sem diabetes no período basal, a incidência de novos casos de diabetes mellitus com a losartana potássica foi mais baixa quando comparada àquela 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 relacionadas à medicação mais comuns foram astenia/fadiga, tontura, hipotensão e hipercalemia (vide item Hipotensão e Desequilíbrio hidroeletrólítico em Precauções e Advertências).

Após a comercialização da losartana potássica, foram relatados os seguintes efeitos adversos:

Hipersensibilidade: reações anafiláticas, angioedema, incluindo edema de laringe e glote, com obstrução das vias aéreas e/ou edema de face, lábios, faringe e/ou língua, foram relatados raramente 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 relatada.

Gastrintestinais: anormalidades da função hepática, hepatite (relatada raramente).

Hematológico: anemia.

Musculoesquelético: mialgia.

Sistemas nervoso/psiquiátrico: enxaqueca.

Respiratório: tosse.

Pele: urticária, prurido.

Alterações em exames 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 a losartana potássica e 3,4% dos pacientes que receberam placebo desenvolveram hipercalemia (vide item Hipotensão e Desequilíbrio hidroeletrólítico em Precauções e Advertências).

Raramente ocorreram aumentos de ALT que, em geral, desapareceram com a descontinuação do tratamento.

Posologia:

TORLÓS® pode ser administrado com ou sem alimentos.

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

Hipertensão

A dose usual inicial e de manutenção é de 50 mg uma vez ao dia para a maioria dos pacientes. 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 (vide item Precauções e Advertências).

Não há necessidade de ajuste posológico inicial para pacientes idosos ou para pacientes com insuficiência renal, inclusive para pacientes sob diálise. Deve ser considerada a utilização de uma dose mais baixa para pacientes com histórico de insuficiência hepática (vide item Precauções e Advertências).

Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda

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

Insuficiência cardíaca

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

Proteção Renal em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Proteinúria

A dose usual inicial é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia, com base na resposta da pressão arterial. TORLÓS® 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 (por exemplo: sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

Este medicamento pode ser partido.

Superdosagem:



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.

Pacientes idosos:

Nos estudos clínicos não houve diferença relacionada à idade nos perfis de eficácia e segurança da losartana.

IV – DIZERES LEGAIS

MS 1.0525.0005

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti- CRF-SP nº 31.875

Fabricado por:
Torrent Pharmaceuticals Ltd.
Baddi – Índia

Importado por:
Torrent do Brasil Ltda.
Avenida Tamboré, 1180 - Módulo A5
Barueri - SP
CNPJ 33.078.528/0001-32

SAC: 0800.7708818

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho



BU-03