

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losartan Rovinguer 50 mg Comprimidos Revestidos por Película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Comprimidos doseados a 50 mg de losartan de potássio.

Excipientes: contém 23,5 mg de lactose mono-hidratada.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Tratamento da doença renal em doentes com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 com proteinúria $\geq 0,5$ g/dia como parte integrante de um tratamento antihipertensor.

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica (em doentes ≥ 60 anos), quando não for considerado adequado o tratamento com um inibidor ECA devido a incompatibilidade, especialmente tosse, ou contra-indicação. Em doentes com insuficiência cardíaca que se encontrem estabilizados com um inibidor ECA, não se recomenda a transferência para o losartan. Os doentes devem ter uma fracção de ejeção ventricular esquerda ≤ 40 % e devem estar estabilizados sob o tratamento de insuficiência cardíaca crónica.

Redução do risco de acidente vascular cerebral em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG (ver 5.1: Estudo LIFE, Raça).

Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Os comprimidos de losartan devem ser engolidos com um copo de água.
Losartan Rovinguer pode ser administrado com ou sem alimentos.

Hipertensão

A dose inicial e de manutenção habitual é de 50 mg uma vez por dia, para a maioria dos doentes. O efeito anti-hipertensor máximo é alcançado 3-6 semanas após o

início da terapêutica. Alguns doentes poderão ainda beneficiar de um aumento da dose para 100 mg, uma vez por dia (de manhã).

Losartan Rovinguer pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores, especialmente com diuréticos (por ex. hidroclorotiazida).

Hipertensão em doentes pediátricos

São limitados os dados de eficácia e segurança do losartan para o tratamento da hipertensão em crianças e adolescentes com idade entre 6-16 anos (ver 5.1: Propriedades farmacodinâmicas). Estão disponíveis dados limitados de farmacocinética em crianças hipertensas com mais de um mês de idade (ver 5.2: Propriedades farmacocinéticas).

Para os doentes que conseguem engolir os comprimidos, a dose recomendada é de 25 mg por dia em doentes >20 a <50 kg. Em casos excepcionais a dose pode ser aumentada até um máximo de 50 mg uma vez por dia. A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Em doentes > 50 kg, a dose habitual é 50 mg uma vez por dia. Em casos excepcionais a dose pode ser ajustada até um máximo de 100 mg uma vez por dia. Não foram estudadas em doentes pediátricos doses superiores a 1,4 mg/kg (ou que excedam 100 mg) por dia.

A utilização de losartan não é recomendada em crianças com idade inferior a 6 anos, uma vez que os dados disponíveis nestes grupos de doentes são limitados.

Não é recomendado em crianças com taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/ 1,73 m² devido à ausência de dados (ver também secção 4.4).

O losartan também não é recomendado em crianças com compromisso hepático (ver também secção 4.4).

Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1.

Doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e proteinúria $\geq 0,5$ g/dia

A dose inicial habitual é de 50 mg uma vez por dia. Com base na resposta da pressão arterial, a dose poderá ser aumentada para 100 mg, uma vez por dia, um mês após o início do tratamento e daí em diante. Losartan Rovinguer pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores (por ex., diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa ou beta-adrenérgicos e fármacos de acção central) e também com insulina e outros medicamentos hipoglicemiantes frequentemente utilizados (por ex., sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

Insuficiência cardíaca

A dose inicial habitual de Losartan Rovinguer em doentes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg, uma vez por dia. De modo geral, a dose deverá ser titulada semanalmente (i.e. 12,5 mg por dia, 25 mg por dia, 50 mg por dia) até à dose de manutenção habitual de 50 mg, uma vez por dia, conforme a tolerância do doente.

Redução no risco de acidente vascular cerebral em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG

A dose inicial habitual é de 50 mg de Losartan Rominguer uma vez por dia. Com base na resposta da pressão arterial, deverá ser adicionada uma dose baixa de hidroclorotiazida e/ou aumentada a dose de Losartan Rominguer para 100 mg uma vez por dia.

Utilização em doentes com depleção do volume intravascular:

Nos doentes com depleção do volume intravascular (por ex., os doentes tratados com elevadas doses de diuréticos), recomenda-se uma dose inicial de 25 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Utilização em doentes com compromisso renal e doentes em hemodiálise:

Não são necessários ajustes posológicos iniciais em doentes com compromisso renal e em doentes em hemodiálise.

Utilização em doentes com compromisso hepático:

Dever-se-á considerar uma dose mais baixa para os doentes com história de compromisso hepático. Não existe experiência terapêutica em doentes com compromisso hepático grave. Por isso, losartan é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 4.4).

Utilização nos idosos

Apesar da recomendação para se iniciar a terapêutica com 25 mg em doentes com mais de 75 anos de idade, geralmente não são necessários ajustes posológicos para os idosos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao losartan ou a qualquer um dos excipientes de Losartan ROMINGUER.

Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).

Compromisso hepático grave.

O uso concomitante de Losartan Rominguer com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Angioedema. Doentes com história de angioedema (inchaço da face, lábios, garganta, e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Hipotensão e Desequilíbrio hidro-electrolítico

Nos doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a tratamento diurético intenso, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômitos pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose e após aumento da dose. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração de Losartan ROMINGUER, ou então dever-se-á iniciar o tratamento com uma dose mais baixa (ver secção 4.2). Estas considerações são também aplicáveis às crianças.

Desequilíbrio electrolítico

Nos doentes com compromisso renal, com ou sem diabetes, são frequentes os desequilíbrios electrolíticos, que devem ser tratados. Num estudo clínico realizado em doentes com diabetes tipo 2 e nefropatia, a incidência de hipercaliémia foi superior no grupo tratado com losartan em comparação com o grupo do placebo (ver secção 4.8, Hipertensão e diabetes tipo 2 com doença renal – Exames complementares de diagnóstico e Experiência pós-comercialização - Exames complementares de diagnóstico. Por isso, as concentrações plasmáticas de potássio, bem como os valores de depuração da creatinina devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca e depuração da creatinina entre 30-50 ml/min. Não é recomendada a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal contendo potássio com losartan, ver secção 4.5).

Compromisso da função hepática

Nos doentes com antecedentes de compromisso hepático será aconselhável uma dose mais baixa, visto que os dados farmacocinéticos demonstraram concentrações plasmáticas de losartan significativamente aumentadas em doentes com cirrose. Não há experiência terapêutica com losartan em doentes com compromisso hepático grave.

Assim sendo, o losartan não pode ser administrado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

O losartan também não é recomendado em crianças com compromisso hepático (ver secção 4.2).

Compromisso da função renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram registadas alterações na função renal incluindo insuficiência renal (especialmente, em doentes cuja função renal está dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona tais como os doentes com insuficiência cardíaca grave ou disfunção renal pré-existente). Tal como acontece com os outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram também notificados aumentos da uremia e a creatinemia em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único, estas alterações na função renal podem ser reversíveis com a interrupção da terapêutica.

Losartan deve ser usado com precaução em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único.

Utilização em doentes pediátricos com compromisso da função renal

O losartan não é recomendado em crianças com taxa de filtração glomerular <30 ml/min/ 1,73 m² uma vez que não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

A função renal, uma vez que se pode deteriorar, deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com losartan.

Aplica-se especialmente quando o losartan é administrado em simultâneo a outras situações (febre, desidratação) susceptíveis de comprometer a função renal.

A utilização concomitante de losartan e inibidores da ECA demonstrou comprometer a função renal. Por isso, não é recomendada a sua utilização concomitante.

Transplante renal

Não há experiência em doentes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

Geralmente, os doentes com aldosteronismo primário não respondem aos fármacos anti-hipertensores que actuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Por isso, não é recomendada a utilização de comprimidos de losartan.

Doença coronária e doença vascular cerebral

Tal como com qualquer fármaco antihipertensor, uma diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com doença isquémica cardiovascular ou vascular cerebral pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

Insuficiência cardíaca

Em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem compromisso renal, existe – tal como com outros fármacos que actuam no sistema renina-angiotensina – um risco de hipotensão arterial grave, e insuficiência renal (frequentemente aguda).

Não existe experiência terapêutica suficiente com losartan em doentes com insuficiência cardíaca e compromisso renal grave concomitante, em doentes com insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA), assim como em doentes com insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas sintomáticas ameaçadoras da vida. Por isso, losartan deve ser usado com precaução neste grupo de doentes. Deve ser usada com precaução a associação de losartan com um bloqueador beta (ver secção 5.1).

Estenose da válvula mitral e aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores, é indicada precaução especial em doentes com estenose mitral ou aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Gravidez

Losartan não deve ser iniciado durante a gravidez. A não ser que a continuação da terapêutica com losartan seja considerada essencial, as doentes a planejar engravidar devem ser transferidas para terapêuticas antihipertensoras alternativas com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com losartan deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Outras advertências e precauções

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, losartan e outros antagonistas da angiotensina são aparentemente menos eficazes na redução da pressão arterial em indivíduos negros do que nos indivíduos não negros, possivelmente por causa de uma maior prevalência de situações de renina baixa na população negra hipertensa.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos

recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Outros medicamentos antihipertensores podem aumentar a acção hipotensora do losartan. Outras substâncias que induzem a hipotensão como os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina. A utilização concomitante com estes fármacos que diminuem a pressão arterial, como efeito principal ou secundário, pode aumentar o risco de hipotensão.

Losartan é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) 2C9 no metabolito activo ácido-carboxílico. Num ensaio clínico observou-se que o fluconazol (inibidor do CYP2C9) diminui a exposição ao metabolito activo em, aproximadamente 50 %. Observou-se que o tratamento concomitante com losartan e rifampicina (indutor das enzimas metabólicas) resultou numa redução de 40 % na concentração plasmática do metabolito activo. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Não se encontrou diferença na exposição no tratamento concomitante com a fluvastatina (fraco inibidor do CYP2C9).

Tal como outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seu efeitos, a utilização concomitante de outros fármacos que retêm o potássio (por ex. diuréticos poupadores de potássio: amilorida, triamtereno, espironolactona) ou que podem aumentar os níveis de potássio (por ex. heparina), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, podem conduzir a aumentos do potássio sérico. A co-medicação não é aconselhável.

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante a administração concomitante de lítio e inibidores ECA. Foram também notificados casos muito raros com antagonistas dos receptores da angiotensina II. A co-administração de lítio e losartan deve ser utilizada com precaução. Caso esta associação terapêutica se revele essencial, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do lítio durante a utilização concomitante.

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (i.e., inibidores selectivos COX – 2, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias e AINEs não selectivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito antihipertensor. A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II ou diuréticos e AINEs pode resultar num aumento do risco de agravamento da função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ter-se em consideração a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e periodicamente daí em diante.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a

uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não se recomenda a utilização de losartan durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de losartan é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a ARA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a ARA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Losartan Rominquer

Aleitamento

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Losartan Rominquer durante o aleitamento, a terapêutica com Losartan Rominquer não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos e pré termo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, na condução ou utilização de máquinas, deve ter-se em conta que com a terapêutica anti-hipertensora podem ocorrer ocasionalmente, tonturas ou sonolência, especialmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência de acontecimentos adversos a seguir descrita é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); e muito raros ($< 1/10.000$), não conhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Em ensaios clínicos controlados para a hipertensão essencial, os doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca crónica, assim como para a hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 com doença renal, o acontecimento adverso mais frequente foi tonturas.

Hipertensão

Em ensaios clínicos controlados para a hipertensão essencial com losartan foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, vertigens

Pouco frequentes: sonolência, cefaleia, distúrbios do sono

Cardiopatias:

Pouco frequentes: palpitações, angina de peito

Vasculopatias:

Pouco frequentes: hipotensão sintomática (especialmente em doentes com depleção do volume intravascular, por ex., doentes com insuficiência cardíaca grave ou em tratamento com doses elevadas de diuréticos), efeitos ortostáticos relacionados com a dose, exantema.

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: dor abdominal, obstipação

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: astenia/fadiga edema

Doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda

Num ensaio clínico controlado em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas

Afecções do ouvido e labirinto:

Frequentes: vertigens

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: astenia/fadiga

Insuficiência cardíaca crónica

Num ensaio clínico controlado em doentes com insuficiência cardíaca foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: tonturas, cefaleias
Raras: parestesia

Cardiopatias:
Raras: síncope, fibrilhação auricular, acidente vascular cerebral

Vasculopatias:
Pouco frequentes: hipotensão, incluindo hipotensão ortostática

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:
Pouco frequentes: dispneia

Doenças gastrointestinais:
Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:
Pouco frequentes: urticária, prurido, exantema

Perturbações gerais e alterações no local de administração:
Pouco frequentes: astenia/fadiga

Hipertensão e diabetes tipo 2 com doença renal
Num ensaio clínico controlado em doentes diabéticos tipo 2 com proteinúria (estudo RENAAL, ver secção 5.1) os acontecimentos adversos mais frequentes relacionados com o fármaco que foram notificados com o losartan são os seguintes:

Doenças do sistema nervoso:
Frequentes: tonturas

Vasculopatias:
Frequentes: hipotensão

Perturbações gerais e alterações no local de administração:
Frequentes: astenia/fadiga

Exames complementares de diagnóstico:
Frequentes: hipoglicémia, hipercalemiemia

Os seguintes acontecimentos adversos ocorreram mais frequentemente em doentes a tomar losartan do que placebo:

Doenças do sangue e do sistema linfático:
Não conhecida: anemia

Cardiopatias:
Não conhecida: síncope, palpitações

Vasculopatias:
Não conhecida: hipotensão ortostática

Doenças gastrointestinais:
Não conhecida: diarreia

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Não conhecida: dor nas costas

Doenças renais e urinárias:
Não conhecida: infecções do tracto urinário

Perturbações gerias e alterações no local de administração:
Não conhecida: sintomas tipo gripe

Experiência pós-comercialização
Os seguintes acontecimentos adversos foram notificados na experiência pós-comercialização:

Doenças do sangue ou sistema linfático:
Não conhecida: anemia, trombocitopénia

Doenças do sistema imunitário:
Raras: hipersensibilidade: reacções anafilácticas, angioedema incluindo inchaço da laringe e glote, causando obstrução das vias aéreas e/ou inchaço da cara, lábios, faringe e/ou língua; em alguns destes doentes o angioedema tinha sido notificado anteriormente com outros fármacos, incluindo inibidores ECA; vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schonlein.

Doenças do sistema nervoso:
Não conhecida: enxaqueca

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:
Não conhecida: tosse

Doenças gastrointestinais:
Não conhecida: diarreia

Afecções Hepatobiliares:
Rara: hepatite
Não conhecida: anomalias da função hepática

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:
Não conhecida: urticária, prurido, exantema

Afecções músculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:
Não conhecida: mialgia, artralgia

Doenças renais:
Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificadas alterações na função renal incluindo insuficiência renal em doentes de risco; estas alterações na função renal podem ser reversíveis após interrupção da terapêutica (ver secção 4.4)

Exames complementares de diagnóstico:
Nos ensaios clínicos controlados, as alterações nos parâmetros laboratoriais padrão, com importância clínica, raramente foram associadas à administração dos comprimidos de losartan. Ocorreram raramente aumentos da ALT que geralmente

tiveram resolução com a interrupção da terapêutica. A hipercaliémia (potássio sérico >5,5 mmol/L) ocorreu em 1,5% dos doentes nos estudos clínicos sobre a hipertensão. Num estudo clínico realizado em doentes com diabetes tipo 2 e nefropatia, 9,9% dos doentes tratados com os comprimidos de losartan e 3,4% de doentes que receberam placebo desenvolveram hipercaliémia >5,5 mEq/l (ver secção 4.4

Desequilíbrios electrolíticos).

Num ensaio clínico controlado em doentes com insuficiência cardíaca foi notificado aumento da urémia, creatinina sérica e potássio sérico.

O perfil de experiências adversas para os doentes pediátricos parece ser idêntico ao observado em doentes adultos. São limitados os dados na população pediátrica.

4.9 Sobredosagem

Sintomas de intoxicação

Até agora não está disponível qualquer experiência com sobredosagem no ser humano. Os sintomas mais prováveis, dependendo da extensão da sobredosagem, são hipotensão, taquicardia, possível bradicardia.

Tratamento da intoxicação

As medidas a tomar dependem do tempo de ingestão do fármaco e do tipo de gravidade dos sintomas. Deve ser dada prioridade à estabilização do sistema circulatório. Após ingestão oral está indicada a administração de uma dose adequada de carvão activado. Depois deverá ser efectuada uma monitorização cuidada dos parâmetros vitais. Os parâmetros vitais devem ser corrigidos, se necessário.

Nem losartan nem o seu metabolito activo podem ser removidos por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina-angiotensina. Antagonistas dos receptores da angiotensina;

Código ATC: C09CA01

Losartan é um antagonista do receptor (tipo AT1) da angiotensina II, sintético, para administração oral. A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é a principal hormona activa do sistema renina/angiotensina e importante na determinação da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT1, que se encontra em vários tecidos (por exemplo, no músculo liso vascular, na glândula supra-renal, nos rins e no coração), e provoca várias acções biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e libertação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação celular no músculo liso.

Losartan bloqueia selectivamente o receptor AT1. Tanto losartan como o seu metabolito ácido-carboxílico farmacologicamente activo E-3174 bloqueiam, in vitro e

in vivo, todas as acções fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da origem ou da via de síntese.

Losartan não tem um efeito agonista nem bloqueia outros receptores hormonais ou canais de iões importantes na regulação cardiovascular. Além disso, losartan não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, não há potenciação dos efeitos indesejáveis mediados pela bradicinina.

Durante a administração de losartan, a supressão da resposta negativa da angiotensina II na secreção da renina conduz a uma actividade acrescida desta última no plasma. Estes aumentos de actividade da renina plasmática conduzem a aumentos de angiotensina II no plasma. Apesar destes acréscimos, a actividade anti-hipertensora e a supressão da concentração plasmática de aldosterona mantêm-se, indicando um bloqueio eficaz ao receptor da angiotensina II. Após a interrupção do losartan, os valores da actividade da renina plasmática e angiotensina II baixam em três dias para os valores iniciais.

Tanto losartan como o seu principal metabolito activo têm uma afinidade muito maior para o receptor AT1 do que para o receptor AT2. O metabolito activo é 10 a 40 vezes mais activo que o losartan numa relação de peso por peso.

Estudos de Hipertensão

Nos estudos clínicos controlados, a administração de losartan uma vez por dia, a doentes com hipertensão essencial ligeira a moderada, produziu reduções estatisticamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica. A medição da pressão arterial 24 horas após administração em relação a 5-6 horas após administração demonstrou a redução da pressão arterial para além de 24 horas; foi mantido o ritmo diurno natural. A redução da pressão arterial, no final do intervalo das tomas, foi de aproximadamente 70-80 % do efeito observado 5-6 horas após administração.

A interrupção de losartan em doentes hipertensos não resultou numa subida abrupta da pressão arterial. Apesar da descida significativa de pressão arterial, o losartan não teve qualquer efeito clinicamente importante na frequência cardíaca.

O losartan é igualmente eficaz nos homens e nas mulheres, em doentes hipertensos novos (<65 anos) e idosos (>65 anos).

Estudo LIFE

O "Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)" foi um estudo de distribuição aleatória, em tripla ocultação, com controlo activo, realizado em 9193 doentes hipertensos, com idades entre 55 e 80 anos, com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan, uma vez por dia ou 50 mg de atenolol, uma vez por dia. Se a pressão arterial alvo (<140/90 mmHg) não fosse alcançada era, primeiro, adicionada hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, a dose de losartan ou atenolol era então aumentada para 100 mg uma vez por dia. Outros anti-hipertensores excluindo os inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou bloqueadores beta foram adicionados, se necessário para alcançar a pressão arterial alvo.

A duração média de acompanhamento foi de 4,8 anos.

O parâmetro de avaliação final primário foi o composto pela morbidade e mortalidade cardiovascular avaliada pela redução na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, e enfarte do miocárdio. A pressão arterial foi significativamente diminuída para valores idênticos nos dois grupos. O tratamento com losartan, em comparação com o atenolol, resultou numa diminuição do risco de 13,0 % ($p=0,021$, 95 % intervalo de confiança de 0,77-0,98) para doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Este resultado foi sobretudo atribuível à redução da incidência de acidente vascular cerebral. O tratamento com losartan diminuiu o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 25 % relativamente ao atenolol ($p= 0,001$ 95% intervalo de confiança 0,63-0,89). As taxas de morte cardiovascular e enfarte do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento.

Raça

No estudo LIFE, os doentes negros tratados com losartan tiveram um risco maior de experimentarem o parâmetro de avaliação final primário composto, i.e., um acontecimento cardiovascular (por ex., enfarte cardíaco, morte cardiovascular) e especialmente acidente vascular cerebral, do que os doentes negros tratados com atenolol. Por isso, os resultados observados com losartan em comparação com o atenolol no estudo LIFE em relação à morbidade/mortalidade cardiovascular não se aplicam aos doentes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda.

Estudo RENAAL

O "Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)" foi um estudo clínico controlado, realizado mundialmente em 1513 doentes com diabetes tipo 2 e proteinúria, com ou sem hipertensão. Destes doentes 751 foram tratados com losartan.

O objectivo do estudo era demonstrar os efeitos nefroprotectores do losartan de potássio, adicionalmente aos benefícios do controlo da pressão arterial.

Doentes com proteinúria e creatinina sérica de 1,3-3,0 mg/dl foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan, uma vez por dia, titulados de acordo com a resposta da pressão arterial, ou placebo, num cenário de terapêutica antihipertensora convencional excluindo inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II.

Os investigadores foram instruídos para titular o fármaco em estudo até 100 mg, uma vez por dia, quando apropriado; 72 % dos doentes tomaram a dose diária de 100 mg, a maioria do tempo. Outros anti-hipertensores (diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa e beta adrenérgicos, e fármacos de acção central) podiam ser adicionados, conforme necessário, em ambos os grupos. Os doentes foram seguidos durante mais de 4,6 anos (média de 3,4 anos).

O parâmetro de avaliação final primário do estudo foi o parâmetro de avaliação composto por duplicação da creatinina sérica, estadio final da doença renal (necessidade de diálise ou transplante renal), ou morte.

Os resultados demonstraram que o tratamento com losartan (327 acontecimentos) em comparação com o placebo (359 acontecimentos) resultou numa diminuição do risco de 16,1 % ($p=0,022$) nos doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Para os seguintes componentes individuais e combinados do parâmetro de avaliação final primário, os resultados também demonstraram uma diminuição significativa do risco no grupo tratado com losartan: 25,3 % de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ($p=0,006$); 28,6 % de redução do risco de

estadio final da doença renal ($p=0,002$); 19,9 % de redução do risco de estadio final da doença renal ou morte ($p=0,009$); 21,0 % de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ou estadio final da doença renal ($p=0,01$).

A taxa do componente da totalidade das causas de morte não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Neste estudo, o losartan foi geralmente bem tolerado, tal como evidenciado por uma idêntica incidência de interrupções do tratamento devido a efeitos secundários, em relação ao placebo.

Estudos ELITE I e ELITE II

No estudo ELITE com a duração de 48 semanas realizado em 722 doentes com insuficiência cardíaca (classe funcional da NYHA II-IV), não foi observada qualquer diferença no principal parâmetro de avaliação final, alteração a longo prazo da função renal, entre os doentes tratados com Losartan e os doentes tratados com captopril. A observação de que o Losartan reduziu o risco de morte em relação ao captopril, no estudo ELITE, não foi confirmada no estudo subsequente ELITE II, descrito a seguir.

No estudo ELITE II, losartan 50 mg uma vez por dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 2 mg e 50 mg uma vez por dia) foi comparado com captopril 50 mg três vezes por dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg três vezes por dia). O principal parâmetro de avaliação final deste estudo prospectivo foi a redução da mortalidade total.

Neste estudo 3152 doentes com insuficiência cardíaca (classe funcional da NYHA II-IV) foram acompanhados durante quase dois anos (mediana: 1,5 anos) para avaliar se o losartan era superior ao captopril na redução da mortalidade total. O principal parâmetro de avaliação final não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre o losartan e o captopril na redução das mortes globais.

Nestes dois estudos clínicos controlados por comparador (não controlados por placebo) realizados em doentes com insuficiência cardíaca a tolerabilidade do losartan foi superior à do captopril, tal como comprovado por uma taxa significativamente inferior de interrupções devidas a acontecimentos adversos e por uma frequência significativamente inferior de tosse.

No ELITE II foi observado um aumento da mortalidade no pequeno sub-grupo (22 % de todos os doentes com IC) a tomar bloqueadores beta inicialmente.

Hipertensão Pediátrica

O efeito antihipertensor do Losartan foi estabelecido num estudo clínico envolvendo 177 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre 6-16 anos, com peso corporal >20 kg e uma taxa de filtração glomerular >30 ml/min/1,73m². Doentes com peso >20 kg até <50 kg receberam 2,5, 25 ou 50 mg de losartan diariamente e doentes com peso >50 kg receberam 5, 50 ou 100 mg de losartan diariamente. Ao fim de três semanas, a administração de losartan uma vez por dia diminuiu a pressão arterial no vale de forma dependente da dose.

No global, houve uma resposta à dose. A relação de resposta à dose tornou-se muito óbvia no grupo da dose baixa em comparação com o grupo da dose intermédia (período I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), mas foi atenuada pela comparação do grupo da dose intermédia com o grupo da dose mais elevada (período I: -11,65 mmHg vs. - 12,21 mmHg). As doses mais baixas estudadas, 2,5 mg e 5 mg,

correspondentes a uma dose diária média de 0,07 mg/kg, não pareceram proporcionar uma eficácia antihipertensora consistente. Estes resultados foram confirmados durante o período II do estudo, no qual os doentes foram distribuídos aleatoriamente para continuar com losartan ou placebo, após três semanas de tratamento. A diferença no aumento da pressão arterial em comparação com o placebo foi maior no grupo da dose intermédia (6,70 mmHg da dose intermédia vs. 5,38 mmHg da dose mais elevada). O aumento da pressão arterial diastólica no vale foi o mesmo em doentes a receber placebo e nos que continuaram a receber a dose mais baixa de losartan em cada grupo, sugerindo novamente que a dose mais baixa em cada grupo não teve um efeito antihipertensor significativo.

Não foram estudados os efeitos a longo prazo do losartan no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral. Também não foi estabelecida a eficácia a longo prazo da terapêutica antihipertensora com losartan na redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular na infância.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, losartan é bem absorvido, e sofre um metabolismo de primeira passagem, formando um metabolito carboxílico activo e outros metabolitos inactivos. A biodisponibilidade sistémica dos comprimidos de losartan é de aproximadamente 33 %.

Os picos médios das concentrações de losartan e do seu metabolito activo são alcançados em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente.

Distribuição

Tanto losartan como o seu metabolito activo estão ≥ 99 % ligados às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O volume de distribuição de losartan é de 34 litros.

Metabolismo

Cerca de 14 % de uma dose de losartan administrada oral ou intravenosamente são convertidos no seu metabolito activo. Após a administração oral e intravenosa de losartan potássico marcado em ^{14}C , a radioactividade plasmática circulante é atribuída principalmente ao losartan e ao seu metabolito activo. Foi observada uma conversão mínima do losartan no seu metabolito activo em cerca de um por cento dos indivíduos estudados.

Adicionalmente ao metabolito activo são formados metabolitos inactivos.

Eliminação

A depuração plasmática de losartan e do seu metabolito activo é, respectivamente, cerca de 600 ml/min. e de 50 ml/min. A depuração renal de losartan e do seu metabolito é de cerca de 74 ml/min. e de 26 ml/min., respectivamente. Quando losartan é administrado oralmente, cerca de 4 % da dose é excretada sem alteração na urina e cerca de 6 %, na urina, sob a forma do metabolito activo. As farmacocinéticas de losartan e do seu metabolito activo são lineares com as doses orais de losartan potássico até 200 mg.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo declinam poliexponencialmente com uma semi-vida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respectivamente. Durante o tratamento com 100

mg, uma vez por dia, nem losartan nem o seu metabolito activo se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartan e dos seus metabolitos. Após uma dose oral/intravenosa de losartan marcado em ¹⁴C, administrada ao homem, cerca de 35%/43% da radioactividade é recuperada na urina e 58%/50% nas fezes.

Características nos Doentes

Em doentes hipertensos idosos as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo não são essencialmente diferentes das encontradas em doentes hipertensos jovens.

Em doentes hipertensos do sexo feminino as concentrações plasmáticas de losartan foram até duas vezes mais altas do que nos doentes hipertensos do sexo masculino, enquanto as concentrações plasmáticas do metabolito activo não diferiram entre homens e mulheres.

Em doentes com cirrose hepática alcoólica ligeira a moderada, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo após administração oral foram, respectivamente, 5 e 1,7 vezes maiores do que as observadas nos voluntários jovens do sexo masculino (ver secções 4.2 e 4.4).

As concentrações plasmáticas de losartan não estão alteradas nos doentes com depuração da creatinina acima dos 10 ml/min. Em comparação com doentes com uma função renal normal, a AUC de losartan é cerca de 2 vezes maior nos doentes hemodialisados.

As concentrações plasmáticas do metabolito activo não estão alteradas em doentes com insuficiência renal ou em doentes hemodialisados.

Nem losartan nem o metabolito activo podem ser removidos por hemodiálise.

Farmacocinética em doentes pediátricos

A farmacocinética do losartan foi investigada em 50 doentes pediátricos hipertensos > 1 mês até < 16 anos de idade, após uma administração oral, uma vez por dia, de aproximadamente 0,54 a 0,77 mg/kg de losartan (doses médias).

Os resultados demonstraram que o metabolito activo forma-se a partir do losartan em todos os grupos de idades. Os resultados demonstraram parâmetros farmacocinéticos do losartan aproximadamente similares após uma administração oral em bebés e crianças dos 12-36 meses, crianças em idade pré-escolar, criança em idade escolar e adolescentes. Os parâmetros farmacocinéticos para o metabolito foram amplamente diferentes entre os grupos etários. Ao comparar as crianças em idade pré-escolar com os adolescentes estas diferenças tornaram-se estatisticamente significativas. A exposição em bebés/crianças dos 12-36 meses foi comparativamente elevada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Em estudos de toxicidade de dose repetida, a administração de losartan induziu uma diminuição nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos,

hemoglobina, hematócrito), um aumento na N-ureia sérica e aumentos ocasionais na creatinina sérica, uma diminuição no peso do coração (sem correlação histológica) e alterações gastrointestinais (lesões da membrana mucosa, úlceras, erosões, hemorragias). Tal como outras substâncias que afectam directamente o sistema renina-angiotensina, losartan demonstrou induzir reacções adversas no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e malformações.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo: amido de milho pré-gelificado, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio.

Revestimento: Opadry Y-1-7000-branco (hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 14 e 56 comprimidos.

Blisters de PVC-PE-PVDC/Al.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Faribérica – Produtos Farmacêuticos, S.A.

Estrada da Luz, 90, 9ºD

1600-160 Lisboa

Tel.: 217273114

Fax: 217273116

e-mail: geral@fariberica.pt

APROVADO EM 12-12-2018 INFARMED

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo xxxxxxxx – 14 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blisters de PVC-PE-PVDC/AI.

N.º de registo xxxxxxxx – 56 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blisters de PVC-PE-PVDC/AI.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO