Cytrana

(losartana potássica)

Multilab Indústria e Comércio de Produtos farmacêuticos Ltda

Comprimido revestido

50 mg

Cytrana

losartana potássica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

losartana potássica .....50 mg

excipientes .....q.s.p.....1 comprimido

(celulose microcristalina, lactose monoidratada, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, álcool etílico e água purificada).

Cytrana 50 mg contém potássio nas seguintes quantidades: 4,24 mg (0,108 mEq).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

Cytrana é indicada para o tratamento da hipertensão.

Cytrana é indicada para o tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com inibidor da ECA não é mais considerado adequado. Não é recomendado trocar inibidores da ECA por Cytrana no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca que estejam estabilizados com a terapia atual.

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

Cytrana é indicada para reduzir o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular avaliado com base na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (veja o item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA, Raça).**

Proteção renal em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria

Cytrana é indicada para retardar a progressão da doença renal, retardo avaliado com base na redução da incidência combinada de duplicação da creatinina sérica, insuficiência renal terminal (necessidade de diálise ou transplante renal) ou morte, e para reduzir a proteinúria.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, a administração em dose única diária de losartana potássica a pacientes com hipertensão essencial leve à moderada propiciou reduções estatisticamente significativas das pressões arteriais sistólica e diastólica; nos estudos clínicos, o efeito anti-hipertensivo foi mantido por até um ano. A medida da pressão arterial no vale (24 horas após a dose) em relação à pressão no pico (5 a 6 horas após a dose) demonstrou redução da pressão arterial relativamente uniforme nas 24 horas. O efeito anti-hipertensivo acompanhou os ritmos diurnos naturais. A redução da pressão arterial no final do intervalo posológico foi de aproximadamente 70% a 80% do efeito observado 5 a 6 horas após a dose. A descontinuação da losartana em pacientes hipertensos não resultou em rebote abrupto da pressão arterial. Apesar da diminuição significativa da pressão arterial, a administração de losartana potássica não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca.

A administração de 50 mg a 100 mg de losartana potássica uma vez ao dia produz efeito anti-hipertensivo significativamente maior do que a administração de 50 mg a 100 mg de captopril uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo de losartana potássica 50 mg é semelhante ao da administração única diária de enalapril 20 mg. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50 mg a 100 mg de losartana potássica é comparável ao da administração única diária de 50 mg a 100 mg de atenolol e equivalente ao da administração de 5 mg a 10 mg de felodipina de liberação prolongada em idosos hipertensos (≥ 65 anos) após 12 semanas de terapia.

A losartana potássica é igualmente eficaz em pacientes hipertensos de ambos os sexos e em pacientes hipertensos mais jovens (< 65 anos) e mais velhos (≥ 65 anos). A exemplo do que ocorre com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, a resposta média à monoterapia com losartana

é menor em pacientes da raça negra, embora o efeito anti-hipertensivo de losartana potássica se manifeste em todas as raças.

Os efeitos de losartana potássica administrada concomitantemente com diuréticos tiazídicos na redução da pressão arterial são aproximadamente aditivos.

Estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*): foi um estudo de grande porte, multicêntrico, multinacional, randômico, triplo-cego, controlado com medicação ativa que envolveu 9.193 pacientes hipertensos com idades entre 55 e 80 anos (média de 67 anos) e hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. No período basal, 1.195 (13%) pacientes apresentavam diabetes; 1.326 (14%), hipertensão sistólica isolada; 1.468 (17%), doença coronariana e 728 (8%), doença vascular cerebral. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos protetores cardiovasculares de losartana potássica versus atenolol, além dos benefícios do controle da pressão arterial (medida no vale). Para atingir esse objetivo, a meta da pressão arterial foi a mesma para os dois grupos de tratamento. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 50 mg de losartana potássica ou 50 mg de atenolol uma vez ao dia. Quando a meta da pressão arterial (< 140/90 mmHg) não era atingida, adicionava-se, em primeiro lugar, a hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, aumentava-se a dose de losartana potássica ou de atenolol para 100 mg uma vez ao dia Se para atingir a meta ainda houvesse a necessidade de outras modificações do esquema terapêutico (por exemplo, aumento da dose de hidroclorotiazida para 25 mg ou adição de outro tratamento diurético ou de bloqueadores dos canais de cálcio, alfabloqueadores ou agentes de ação central), estas eram feitas. A adição de inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou betabloqueadores não foi permitida.

Nos dois grupos de tratamento, a pressão arterial foi significativamente reduzida para níveis semelhantes e uma proporção semelhante de pacientes atingiu a meta da pressão arterial. A duração média do período de acompanhamento foi de 4,8 anos.

O desfecho primário foi o composto de morbidade e mortalidade cardiovasculares, avaliado pela redução da incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Os resultados mostraram que o tratamento com losartana potássica, em comparação ao com atenolol, resultou em 13,0% de redução do risco (P = 0,021) para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto (veja a Figura 1).

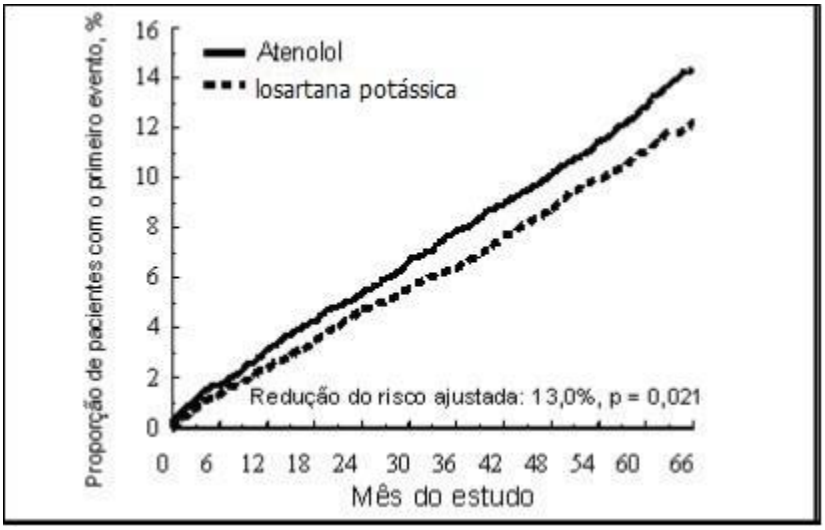

Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier do desfecho primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio nos grupos que receberam losartana potássica ou atenolol, ajustadas para o escore de risco de Framingham e o grau de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ao ECG no período basal.

O tratamento com losartana potássica, em comparação ao com atenolol, reduziu o risco de acidente vascular cerebral em 25% (P = 0,001). As taxas de morte cardiovascular e de infarto do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento. O efeito de losartana potássica no desfecho primário composto aparentemente foi superior e além dos efeitos benéficos do controle da pressão arterial isoladamente (veja tabela a seguir).

DESFECHOS DO ESTUDO LIFE

Resultado	losartana potássica (N= 4.605) n (%)	Taxa*	atenolol (N= 4.588) n (%)	Taxa*	Redução do Risco**	Valor de P
Desfecho Primário Composto	508 (11%)	23,8	588 (13%)	27,9	13%	0,021
Componentes do Objetivo Composto Primário						
Mortalidade Cardiovascular	204 (4%)	9,2	234 (5%)	10,6	11%	0,206
Acidente Vascular Cerebral	232 (5%)	10,8	309 (7%)	14,5	25%	0,001

Infarto do Miocárdio	198 (4%)	9,2	188 (4%)	8,7	-7%	0,491

*Por 1.000 pacientes-anos de acompanhamento.

**Ajustada para o escore de risco de Framingham e o grau de HVE ao ECG no período basal.

Os outros desfechos clínicos do estudo LIFE foram: mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca ou angina *pectoris*, procedimentos de revascularização coronariana ou periférica e parada cardíaca com ressuscitação. Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos de tratamento nas taxas desses desfechos. Os pacientes que receberam losartana potássica apresentaram redução significativamente maior dos índices de hipertrofia ventricular esquerda no ECG em comparação com os que receberam atenolol.

Os efeitos de losartana potássica *versus* atenolol na morbimortalidade cardiovascular foram examinados em subgrupos de pacientes com histórico de diabetes *mellitus* (n= 1.195) ou hipertensão sistólica isolada (HSI) (n= 1.326) no período basal. Em relação ao desfecho primário composto, os resultados observados nesses subgrupos foram compatíveis com o benefício do tratamento com losartana potássica observado na população global do estudo: observou-se redução de 24% do risco (p= 0,03) nos pacientes com diabetes e de 25% (p= 0,06) nos pacientes com hipertensão sistólica isolada. Compatível com os resultados observados na população global, a redução do risco de acidente vascular cerebral foi um importante fator contribuinte para o benefício observado nos pacientes com diabetes ou HSI.

Raça: com base no estudo LIFE, os benefícios de losartana potássica sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares em comparação com os do atenolol não se aplicam a pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora os dois esquemas de tratamento tenham reduzido de forma eficaz a pressão arterial nessa população de pacientes. No estudo LIFE, losartana potássica, em comparação ao atenolol, diminuiu o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos não negros com hipertrofia ventricular esquerda (n= 8.660) conforme medido pelo desfecho primário de incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio (p= 0,003). Nesse estudo, entretanto, o risco de apresentar o desfecho primário composto foi menor em pacientes negros que receberam atenolol em comparação com os que receberam losartana potássica (p= 0,03). No subgrupo de pacientes negros (n= 533; 6% dos pacientes do estudo LIFE), ocorreram 29 desfechos primários entre os 263 pacientes do grupo do atenolol (11%,

25,9/1.000 pacientes-anos) e 46 entre os 270 pacientes (17%, 41,8/1.000 pacientes-anos) do grupo do losartana potássica.

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

Estudo RENAAL *(Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartana):* foi um estudo mundial de grande porte, multicêntrico, com distribuição randômica, controlado com placebo e duplo-cego que envolveu 1.513 pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria (751 receberam losartana potássica), com ou sem hipertensão. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos protetores renais da losartana potássica além dos benefícios do controle da pressão arterial isoladamente. Para atingir esse objetivo, a meta da pressão arterial foi a mesma para os dois grupos de tratamento. Os pacientes com proteinúria e creatinina sérica entre 1,3 e 3,0 mg/dL foram distribuídos de modo randômico para receber 50 mg da losartana potássica uma vez ao dia, titulados de acordo com a resposta da pressão arterial, ou placebo e tratamento anti-hipertensivo convencional, excluindo-se inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II. Os pesquisadores foram orientados a titular o medicamento do estudo para 100 mg uma vez ao dia, conforme apropriado; 72% dos pacientes tomaram a dose diária de 100 mg durante a maior parte do tempo em que receberam o medicamento de estudo. Em ambos os grupos, quando necessário, puderam ser adicionados outros agentes anti-hipertensivos (diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa ou betabloqueadores e agentes de ação central). Os pacientes foram acompanhados por até 4,6 anos (média de 3,4 anos).

O desfecho primário do estudo foi o desfecho composto de duplicação da creatinina sérica, insuficiência renal terminal (necessidade de diálise ou transplante) ou morte. Os resultados mostraram que o tratamento com losartana potássica (327 eventos) em comparação com o placebo (359 eventos) resultou em redução do risco de 16,1% (p= 0,022) para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto. Os resultados também demonstraram redução significativa do risco no grupo tratado com losartana potássica em relação aos seguintes componentes individuais e combinados do desfecho primário: 25,3% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica (p= 0,006), 28,6% de redução do risco de insuficiência renal terminal (p= 0,002), 19,9% de redução do risco de insuficiência renal terminal ou morte (p= 0,009) e 21% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ou de insuficiência renal terminal (p= 0,010). A taxa de morte por todas as causas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Os desfechos secundários do estudo foram: alteração da proteinúria, taxa de progressão da nefropatia e o composto de morbimortalidade de causas cardiovasculares (hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, revascularização, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou morte cardiovascular). Os resultados mostraram redução média de 34,3% do nível de proteinúria no grupo da losartana potássica (p< 0,001). O tratamento com losartana potássica reduziu a taxa de declínio da função renal durante a fase crônica do estudo em 13,9%, p= 0,003 (taxa média de declínio de 18,5%, p= 0,01), conforme medido pela recíproca da concentração sérica de creatinina. Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu losartana potássica (247 eventos) e o grupo placebo (268 eventos) no desfecho composto de morbimortalidade cardiovascular, embora o estudo não tenha sido desenhado para detectar esse efeito.

Nesse estudo, losartana potássica em geral foi bem tolerado, conforme evidenciado pela incidência semelhante de descontinuações por efeitos adversos na comparação com o placebo.

Estudos ELITE I e ELITE II: no estudo ELITE, de 48 semanas de duração, que envolveu 722 pacientes com insuficiência cardíaca (Classes II-IV da New York Heart Association [NYHA]), não foram observadas diferenças no desfecho primário de disfunção renal persistente entre os pacientes que receberam losartana potássica e os que receberam captopril. A observação não esperada do benefício superior de losartana potássica na redução do risco de morte em relação ao captopril no estudo ELITE não foi confirmada no estudo de sobrevida definitivo, o ELITE II, descrito a seguir.

No ELITE II, estudo que envolveu pacientes com insuficiência cardíaca, desenhado para avaliar prospectivamente a mortalidade, comparou-se um esquema de 50 mg de losartana potássica em dose única diária (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg 1x/dia) a um esquema de 50 mg de captopril, 3x/dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg 3x/dia). Nesse estudo (n= 3.152), pacientes com insuficiência cardíaca (Classes II-IV da NYHA) foram acompanhados durante dois anos aproximadamente (mediana de acompanhamento de 1,5 ano) para que se avaliasse que losartana potássica era superior ao captopril na redução da mortalidade por todas as causas. O desfecho primário não mostrou diferença estatisticamente significativa entre losartana potássica e captopril na redução da mortalidade por todas as causas (17,7% para o losartana potássica e 15,9% para o captopril, p= 0,16). O desfecho secundário não mostrou diferença estatisticamente significativa na redução de morte súbita de origem cardíaca e/ou parada cardíaca com ressuscitação (9,0% para losartana potássica e 7,3% para captopril, p= 0,08). O desfecho terciário de mortalidade por todas as causas e/ou hospitalizações por todas as causas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre losartana potássica e captopril (47,7% para losartana potássica e 44,9% para captopril, p= 0,18). Em geral, os outros

desfechos de morbidade e de mortalidade, incluindo melhora da classe funcional de acordo com a classificação da NYHA, não foram diferentes entre os grupos de tratamento.

Nesses dois estudos clínicos controlados em pacientes com insuficiência cardíaca, losartana potássica em geral foi bem tolerado e seu perfil de tolerabilidade foi superior ao do captopril, conforme avaliado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos e incidência significativamente mais baixa de tosse.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

A losartana potássica, primeira de uma nova classe de agentes para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, é um antagonista do receptor (tipo AT_1) da angiotensina II. A losartana potássica também reduz o risco combinado de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e oferece proteção renal para pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria.

Mecanismo de ação

A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina e o maior determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT_1 encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo liso vascular, glândulas adrenais, rins e coração) e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação de células musculares lisas. Foi identificado um segundo receptor da angiotensina II (subtipo AT_2), mas sua função na homeostase cardiovascular é desconhecida.

A losartana é um composto sintético potente, ativo por via oral. De acordo com bioensaios de ligação e farmacologia, a losartana liga-se seletivamente ao receptor AT_1. *In vitro* e *in vivo*, tanto a losartana como o seu metabólito ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da fonte ou da via de síntese. Diferentemente de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não apresenta efeitos agonistas.

A losartana liga-se seletivamente ao receptor AT_1 e não se liga ou bloqueia outros receptores de hormônios ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Além disso, a losartana não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, os efeitos não relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT_1, como a potencialização dos efeitos mediados

pela bradicinina ou o desenvolvimento de edema (losartana: 1,7%; placebo: 1,9%), não estão associados à losartana.

Absorção

Após a administração oral, a losartana é bem absorvida e sofre metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ácido carboxílico ativo e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartana é de aproximadamente 33%. As concentrações máximas médias de losartana e de seu metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3 a 4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo no perfil da concentração plasmática de losartana quando o fármaco foi administrado com uma refeição padrão.

Distribuição

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

Metabolismo

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

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

Eliminação

A depuração plasmática da losartana e a de seu metabólito ativo são de aproximadamente 600 mL/min e 50 mL/min, respectivamente. A depuração renal da losartana e a de seu metabólito ativo são de aproximadamente 74 mL/min e 26 mL/min, respectivamente. Quando a losartana é administrada por via oral, aproximadamente 4% da dose é excretada inalterada na urina e 6%, na forma de metabólito ativo. As farmacocinéticas da losartana e de seu metabólito ativo são lineares com doses de losartana potássica de até 200 mg, administradas por via oral.

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas da losartana e de seu metabólito ativo diminuem 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 o 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 uma dose oral de losartana potássica marcada com ^{14}C em humanos, aproximadamente 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58%, nas fezes. Após uma dose intravenosa de losartana potássica marcada com ^{14}C em humanos, aproximadamente 43% da radioatividade é recuperada na urina e 50%, nas fezes.

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 da atividade de renina plasmática (ARP) e da angiotensina II declinaram aos níveis anteriores ao tratamento em 3 dias.

Uma vez que a losartana é um antagonista específico do receptor de angiotensina II tipo AT1, esse composto não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Em um estudo que comparou os efeitos de 20 mg e de 100 mg de losartana potássica e de um inibidor da ECA nas respostas à angiotensina I, à angiotensina II e à bradicinina, a losartana demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e à angiotensina II sem afetar as respostas à bradicinina. Esse achado é compatível com o mecanismo de ação específico da 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, que incluiu indivíduos do sexo masculino sadios, 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, não houve descontinuação de nenhum paciente em razão de elevações dos níveis séricos de creatinina ou de potássio.

Em um estudo de 12 semanas, de desenho paralelo, que incluiu pacientes com insuficiência ventricular esquerda (Classes Funcionais II-IV da NYHA), 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 ao 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 da pressão capilar pulmonar, resistência vascular sistêmica, pressão arterial sistêmica média e frequência cardíaca. A ocorrência de hipotensão nesses pacientes com insuficiência cardíaca foi relacionada à dose. Os resultados neuro-hormonais foram caracterizados por redução dos níveis circulantes de aldosterona e norepinefrina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cytrana é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **COMPOSIÇÃO**).

O uso concomitante de Cytrana com produtos contendo alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes *mellitus* e insuficiência renal (TGF < 60 mL/min/1,73m^2) (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Cytrana não deve ser administrada durante o segundo ou o terceiro trimestre de gestação (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** – **Uso na gravidez e amamentação**).

Cytrana é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática grave (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Toxicidade fetal: o uso de fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina, durante o segundo e o terceiro trimestre da gravidez, diminui a função renal fetal e aumenta a morbidade, e a morte fetal e a neonatal. O oligoidrâmnio resultante pode estar associado com hipoplasia pulmonar e deformações ósseas fetais. As potenciais reações adversas neonatais incluem deformação craniana, anúria, hipotensão, insuficiência renal e morte. Quando a gravidez for detectada, Cytrana deverá ser descontinuado o mais rápido possível (veja **Uso na gravidez e amamentação**).

Hipersensibilidade: angioedema. Pacientes com histórico de angioedema (inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorados (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrolítico: hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose e após o aumento de dose, pode ocorrer em pacientes que apresentam depleção de volume e/ou depleção de sódio devido à terapia intensa com diuréticos, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômito. Essas situações devem ser corrigidas antes da administração de Cytrana ou deve-se utilizar dose inicial mais baixa (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Desequilíbrio hidroeletrolítico: desequilíbrios hidroeletrolíticos 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 com nefropatia, a incidência de hipercalemia foi mais alta no grupo tratado com losartana potássica quando comparado ao grupo placebo (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Por isso, as concentrações plasmáticas de potássio, assim como os valores da depuração plasmática da creatinina, devem ser cuidadosamente monitoradas, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e depuração plasmática da creatinina entre 30-50 mL/min.

O uso concomitante de Cytrana e de agentes poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal que contenham potássio não é recomendado (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

O uso concomitante de outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico podem levar à hipercalemia (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Insuficiência hepática: com base nos dados de farmacocinética que demonstraram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana em pacientes com cirrose, deve-se considerar doses mais baixas para pacientes com histórico de insuficiência hepática. Não há experiência terapêutica sobre a losartana em pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, não é recomendada a administração de losartana em pacientes com insuficiência hepática grave (veja os itens **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacologia clínica**, **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência renal: como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas alterações na função renal (particularmente em pacientes cuja função renal é dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona como os pacientes com insuficiência cardíaca grave ou disfunção renal preexistente). Assim como para outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o aumento nas taxas de ureia sanguínea e de creatinina sérica também foi relatado em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único. Essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento. A losartana deve ser usada com cuidado em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único.

O uso concomitante de losartana e inibidores da ECA demonstrou comprometer a função renal. Portanto, não é recomendado o uso concomitante (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Insuficiência cardíaca: em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal, há – assim como com outros fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina – um risco de hipotensão arterial grave e insuficiência renal (geralmente aguda).

Não há experiência terapêutica suficiente sobre a losartana em pacientes com insuficiência cardíaca concomitante com insuficiência renal grave, em pacientes com insuficiência cardíaca grave (Classe IV da NYHA), assim como em pacientes com insuficiência cardíaca e arritmia cardíaca sintomática que ameaça a vida. Desta forma, a losartana deve ser utilizada com cautela nesses pacientes. A combinação de losartana com um betabloqueador deve ser utilizada com cautela (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica**).

Transplante renal: não há dados sobre pacientes que tiveram um transplante de rim recente.

Hiperaldosteronismo primário: pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem a medicamentos anti-hipertensivos cuja ação se dá através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim sendo, o uso de losartana nesses pacientes não é recomendado.

Doença cardíaca coronariana e doença vascular cerebral: assim como com outros agentes anti-hipertensivos, a diminuição excessiva da pressão arterial em pacientes com isquemia cardiovascular ou doença vascular cerebral pode resultar em infarto do miocárdio ou derrame.

Estenose de valva aórtica e mitral e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva: assim como com outros vasodilatadores, recomenda-se atenção especial em pacientes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona: há evidências de que o uso concomitante de inibidor da ECA, antagonista de receptor da angiotensina II ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminui a função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Portanto, o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelo uso combinado de inibidor da ECA, antagonista de receptor da angiotensina II ou alisquireno não é recomendado (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Se a terapia utilizando o bloqueio duplo for considerada absolutamente necessária, esta deve ocorrer apenas com a supervisão de um especialista e com monitoramento constantemente da função renal, dos

eletrólitos e da pressão sanguínea. Inibidores da ECA e antagonistas de receptor da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

Excipientes: este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactose de Lapp ou má-absorção da glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Uso na gravidez e amamentação: categoria de risco na gravidez: D. **Os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e morte ao feto em desenvolvimento. Quando houver confirmação de gravidez, o tratamento com Cytrana deverá ser descontinuado o mais rapidamente possível.**

O uso da losartana não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez. O uso da losartana é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre de gestação (veja o item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

A evidência epidemiológica relacionada ao risco de teratogenicidade após a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gestação não foi conclusiva; entretanto, um leve aumento neste risco não pode ser descartado. Apesar de não haver dados epidemiológicos controlados sobre o risco com antagonistas de receptor da angiotensina II, riscos similares podem existir para esta classe de fármaco.

A losartana não deve ser iniciada durante a gestação a não ser que a terapia com antagonistas de receptor da angiotensina II seja considerada essencial. Pacientes que planejam engravidar devem ter seu tratamento alterado para um tratamento anti-hipertensivo alternativo que possua perfil de segurança estabelecido para o uso durante a gestação. Quando a gravidez for identificada o tratamento com losartana deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, um tratamento alternativo deve ser iniciado.

Sabe-se que a exposição à terapia com antagonistas de receptor da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestre induz fetotoxicidade em humanos (diminuição da função renal, oligoidrâmnio e retardo na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalemia).

Se ocorrer exposição à losartana durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação é recomendada a realização de ultrassonografia para avaliação da função renal e do crânio.

Recém-nascidos cujas mães tomaram losartana devem ser observados cuidadosamente para hipotensão (veja o item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

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

Amamentação: uma vez que não há informações referentes ao uso de losartana durante a amamentação, seu uso não é recomendado neste período. Durante a amamentação recomenda-se utilizar um tratamento alternativo que possua perfil de segurança melhor estabelecido, especialmente se o lactente for recém-nascido ou prematuro.

Uso pediátrico: recém-nascidos com histórico de exposição *in utero* a losartana potássica: caso ocorra oligúria ou hipotensão, dar prioridade para a manutenção da pressão arterial e a perfusão renal. Exsanguineotransfusões ou diálise podem ser necessárias como um meio de reverter a hipotensão e/ou substituir a função renal comprometida.
A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em idosos: nos estudos clínicos, não houve diferença relacionada à idade nos perfis de eficácia e segurança da losartana.

Outras advertências e precauções: assim como observado com os inibidores da enzima conversora da angiotensina, a losartana e outros antagonistas da angiotensina são aparentemente menos efetivos na redução da pressão sanguínea em pacientes negros, possivelmente devido a uma maior prevalência de baixo nível de renina nessa população.

Dirigir e operar máquinas: não foram feitos estudos para avaliar os efeitos de Cytrana na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, deve-se considerar que tontura ou sonolência podem ocorrer ocasionalmente quando o paciente está recebendo terapia anti-hipertensiva, em particular quando está iniciando o tratamento ou quando tem a dose aumentada. Por isso, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas durante o uso de Cytrana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos estudos clínicos de farmacocinética realizados com hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital, cetoconazol e eritromicina, não foram identificadas interações

medicamentosas de importância clínica. Houve relatos de redução dos níveis do metabólito ativo pela rifampicina e pelo fluconazol. Não foram avaliadas as consequências clínicas dessas interações.

A exemplo do que ocorre com outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (como espironolactona, triantereno e amilorida), suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima) pode resultar em aumento do potássio sérico.

A exemplo de outros fármacos que afetam a excreção de sódio, a excreção de lítio pode ser reduzida. Por isso, devem-se monitorar com cautela os níveis séricos do lítio, caso sais de lítio sejam administrados concomitantemente com antagonistas de receptores de angiotensina II.

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores da COX-2), podem reduzir o efeito de diuréticos e outros medicamentos anti-hipertensivos. Por isso, o efeito anti-hipertensivo de antagonistas de receptores da angiotensina II ou inibidores da ECA pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.

Para alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em terapia diurética) que estão em tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da COX-2, a administração concomitante de antagonistas de receptores da angiotensina II ou inibidores da ECA pode resultar em maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são usualmente reversíveis, portanto a combinação deve ser administrada com cautela a pacientes com comprometimento da função renal.

Dado do estudo clínico demonstrou que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas de receptor da angiotensina II ou alisquireno está associado com uma frequência maior de reações adversas tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado com o uso de apenas um agente que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona (veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar Cytrana em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegida da luz e umidade.

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

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

Aparência:

Cytrana 50 mg: comprimido revestido circular, biconvexo, liso, de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cytrana pode ser administrado com ou sem alimentos.

Cytrana pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

Hipertensão

Para a maioria dos pacientes, a dose usual inicial e de manutenção é de 50 mg uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo máximo é alcançado 3 a 6 semanas após o início do tratamento. Alguns pacientes podem obter benefício adicional se a dose for aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

Para pacientes com depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes tratados com altas doses de diuréticos), deve ser considerada uma dose inicial de 25 mg uma vez ao dia (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Não há necessidade de ajuste posológico inicial para pacientes idosos ou para pacientes com insuficiência renal, inclusive para pacientes em diálise. Deve ser considerada a utilização de uma dose mais baixa para pacientes com histórico de insuficiência hepática (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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

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

Insuficiência cardíaca

A dose inicial de losartana potássica para pacientes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg uma vez ao dia. Geralmente, a dose deve ser titulada a intervalos semanais (isto é, 12,5 mg/dia, 25 mg/dia, 50

mg/dia) até a dose usual de manutenção de 50 mg uma vez ao dia de acordo com a tolerabilidade do paciente.

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. Cytrana pode ser administrada com outros agentes anti-hipertensivos (por exemplo, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa ou betabloqueadores e agentes de ação central) e também com insulina e outros agentes hipoglicemiantes comumente utilizados (como sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências de eventos adversos são classificadas de acordo com as seguintes categorias: Muito comum (> 1/10), Comum (> 1/100, < 1/10), Incomum (> 1/1.000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, < 1/1.000), Muito Raro (< 1/10.000) e Desconhecido (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Em estudos clínicos controlados sobre hipertensão essencial, a reação adversa mais comum em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e com insuficiência cardíaca crônica, assim como em hipertensos com diabetes *mellitus* tipo 2 com doença renal, foi tontura.

Tabela 1. Frequência das reações adversas identificadas durante os estudos clínicos controlados com placebo e a experiência pós-comercialização

Reações adversas	**Frequência das reações adversas por indicação**				**Outros**
	Hipertensão	**Hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda**	**Insuficiência cardíaca crônica**	**Hipertensão e diabetes tipo 2 com doença renal**	**Experiência pós-comercialização**
Alterações do sangue e sistema linfático					
Anemia			Comum		Desconhecido
Trombocitopenia					Desconhecido
Alterações do sistema imune					
Reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas, angioedema[1] e sculite[2]					Raro
Alterações psiquiátricas					
Depressão					Desconhecido
Alterações do sistema nervoso					

Tontura	Comum	Comum	Comum	Comum	
Sonolência	Incomum				
Cefaleia	Incomum		Incomum		
Distúrbios do sono	Incomum				
Parestesia			Raro		
Enxaqueca					Desconhecido
Disgeusia					Desconhecido
Alterações do ouvido e labirinto					
Vertigem	Comum	Comum			
Zumbido					Desconhecido
Alterações cardíacas					
Palpitações	Incomum				
Angina *pectoris*	Incomum				
Síncope			Raro		
Fibrilação atrial			Raro		
Acidente vascular			Raro		
Alterações vasculares					
Hipotensão (ortostática) (incluindo efeitos ortostáticos relacionados à dose)[3]	Incomum		Comum	Comum	
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais					
Dispneia			Incomum		
Tosse			Incomum		Desconhecido
Alterações gastrintestinais					
Dor abdominal	Incomum				
Constipação	Incomum				
Diarreia			Incomum		Desconhecido
Náusea			Incomum		
Vômito			Incomum		
Alterações hepáticas					
Pancreatite					Desconhecido
Hepatite					Raro
Anormalidades no funcionamento					Desconhecido
Alterações de pele e tecido subcutâneo					
Urticária			Incomum		Desconhecido
Prurido			Incomum		Desconhecido
Erupção cutânea	Incomum		Incomum		Desconhecido
Fotossensibilidade					Desconhecido
Eritrodermia					Desconhecido
Alterações no musculoesquelético e nos tecidos conectivos					
Mialgia					Desconhecido
Artralgia					Desconhecido
Rabdomiólise					Desconhecido
Alterações renais e urinárias					
Insuficiência renal			Comum		
Falência renal			Comum		
Alterações do sistema reprodutivo e das mamas					
Disfunção erétil/impotência					Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local da administração					
Astenia	Incomum	Comum	Incomum	Comum	
Fadiga	Incomum	Comum	Incomum	Comum	
Edema	Incomum				
Mal-estar					Desconhecido
Investigações					
Hipercalemia	Comum		Incomum[4]	Comum[5]	
Aumento da alanina-aminotransferase (ALT)[6]	Raro				

Aumento da ureia, da creatinina sérica e do potássio sérico no sangue			Comum		
Hiponatremia					Desconhecido
Hipoglicemia				Comum	

[1] Incluindo edema de laringe e glote, face, lábios, faringe e/ou língua (que causem obstrução de vias aéreas); alguns pacientes relataram histórico de angioedema com a administração de outros medicamentos, incluindo inibidores da ECA.

[2] Incluindo púrpura de Henoch-Schönlein.

[3] Especialmente em pacientes com depleção intravascular (por exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca grave ou sob tratamento com altas doses de diuréticos).

[4] Comum em pacientes que receberam 150 mg de losartana em vez de 50 mg.

[5] Em estudo clínico que incluiu pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia, 9,9% dos pacientes tratados com losartana em comprimidos e 3,4% dos que receberam placebo desenvolveram hipercalemia > 5,5 mmol/L.

[6] Geralmente resolvido com a descontinuação do tratamento.

As seguintes reações adversas adicionais ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam losartana do que em pacientes que receberam placebo (frequência desconhecida): dor nas costas, infecção do trato urinário e sintomas parecidos com os da gripe.

Alterações renais e urinárias

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mudanças no funcionamento dos rins (incluindo falência renal) foram reportadas em pacientes em risco, essas alterações na função renal devem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento (veja item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Achados de exames laboratoriais

Em estudos clínicos controlados, alterações nos parâmetros laboratoriais de significância clínica com a administração de losartana potássica foram raramente reportadas.

Creatinina e nitrogênio ureico sanguíneo

Aumentos discretos no nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) ou na creatinina sérica foram observados em menos de 0,1% dos pacientes com hipertensão essencial tratados apenas com losartana potássica (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Insuficiência renal**).

Hemoglobina e hematócrito

Diminuições discretas na hemoglobina e do hematócrito (média de diminuição de aproximadamente 0,11 grama por cento e 0,09 por cento de volume, respectivamente) ocorreram com frequência em pacientes tratados apenas com losartana potássica, mas raramente tiveram importância clínica. Nenhum paciente abandonou o tratamento devido à anemia.

Testes de função hepática

Ocorreram elevações ocasionais das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina sérica. Dentre os pacientes com hipertensão essencial tratados apenas com losartana potássica, um paciente (< 0,1%) descontinuou o tratamento devido a essa reação adversa laboratorial.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de superdose seriam hipotensão e taquicardia; bradicardia poderia ocorrer por estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, deve-se instituir tratamento de suporte.

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

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

DIZERES LEGAIS

MULTILAB Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.

RS 401 – km 30 – n° 1009 – São Jerônimo – RS

CEP 96700-000 – CNPJ 92.265.552/0001-40

Reg. M.S. n° 1.1819.0127

Farm Resp.: Simone Borille – CRF–RS 9449

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela Anvisa em 01/04/2021.

SAC 0800 600 0660

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações**
06/01/2014	0006296/14-1	10457 – SIMILAR– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos de acordo com o medicamento de referência Cozaar.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 e 100 mg
29/10/2015	0953461/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2013	1019589/13-1	10202 - SIMILAR - Alteração moderada de excipiente	01/06/2015	Composição	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 e 100 mg
			10/09/2015	0806676/15-1	10247 - SIMILAR - Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	20/10/2015	Dizeres Legais		
29/10/2015	0953483/15-1	10756 - SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Identificação do Medicamento	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 e 100 mg
11/12/2015	1080808/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens exceto: 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 8. posologia e modo de usar; 10. Superdose. De acordo com o medicamento de referência Cozaar.	VPS	Comprimidos revestidos de 50 e 100 mg
07/07/2017	1412877172	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2017	1064575/17-6	10530 - SIMILAR - Notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação	31/05/2017	Forma farmacêutica e apresentações, Composição	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 100 mg

13/07/2018	0560667185	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Dizeres Legais.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg
30/06/2020	2093296/20-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg
20/04/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9 – Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg