LOTAR

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas

2,5 mg + 50 mg

5 mg + 50 mg

5 mg + 100 mg

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LOTAR
besilato de anlodipino + losartana potássica

APRESENTAÇÕES
Cápsulas 2,5 mg + 50 mg: embalagem com 7 e 30 cápsulas.
Cápsulas 5 mg + 50 mg: embalagens com 7 e 30 cápsulas.
Cápsulas 5 mg + 100 mg: embalagem com 7 e 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de LOTAR 2,5 mg + 50 mg contém:
besilato de anlodipino (equivalente a 2,5 mg de anlodipino base).....3,472 mg
losartana potássica.....50 mg
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Cada cápsula de LOTAR 5 mg + 50 mg contém:
besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg de anlodipino base).....6,944 mg
losartana potássica.....50 mg
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante azul brilhante 133 laca de alumínio e corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Cada cápsula de LOTAR 5 mg + 100 mg contém:
besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg de anlodipino base).....6,944 mg
losartana potássica.....100 mg
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio e corante azul brilhante 133 laca de alumínio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LOTAR é destinado ao tratamento de hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e comparativo avaliou a eficácia e a tolerabilidade, em médio e longo prazos da combinação fixa de anlodipino e losartana em pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2, comparando-os com esquemas terapêuticos em monoterapia com anlodipino e losartana (Estudo LOTHAR: Combinação de Anlodipino e Losartana no Tratamento da Hipertensão Arterial).
A eficácia anti-hipertensiva foi avaliada através de dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: Pressão Arterial Diastólica (PAD) ≤ 90 mmHg e PAD ≤ 85 mmHg, sendo esse último utilizado como parâmetro para indicar titulação da dose dos medicamentos em estudo. O efeito hipotensor dos três esquemas terapêuticos foi avaliado tanto pela pressão de consultório como pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Foi avaliada também a influência desses tratamentos sobre o metabolismo da glicose e dos lípides.
Foram selecionados 204 pacientes alocados nos três braços do estudo e, 198 pacientes fizeram parte das análises de eficácia e tolerabilidade, sendo 66 alocados a cada um dos braços do estudo.
Após um período de três semanas de suspensão da medicação anti-hipertensiva prévia (semana 0), pacientes hipertensos primários estágio 1 e 2, de ambos os sexos, com idade entre 21 e 70 anos de idade, que obedeciam aos critérios de inclusão e exclusão do estudo, foram alocados de forma randomizada e duplo-cega para tratamento com a combinação fixa de anlodipino e losartana na dose inicial de 2,5/50 mg /uma vez ao dia ou anlodipino 5 mg/dia, ou ainda losartana 50 mg/dia durante seis semanas. Ao final da sexta semana de tratamento, os pacientes que haviam alcançado a meta de redução da pressão arterial (PAD ≤ 85 mmHg) continuavam a receber a medicação na mesma dosagem por seis semanas adicionais. Já pacientes com valores da PAD > 85 mmHg tiveram a dosagem da medicação das próximas seis semanas de seguimento aumentada para 5,0/100 mg no caso da combinação fixa, 10 mg no grupo anlodipino isolado e 100 mg para os pacientes tratados apenas com a losartana, sendo novamente reavaliados na 12ª semana do estudo.
Ao final da 12ª semana de tratamento, somente os pacientes que se beneficiaram do esquema terapêutico a que estavam submetidos (obtiveram normalização pressórica definida como PAD ≤ 85 mmHg ou apresentaram redução da PAD ≥ 10 mmHg) entraram de forma voluntária na fase de extensão duplo-cega do estudo por mais quarenta semanas, sendo avaliados a cada oito semanas no tocante à eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
a) Eficácia anti-hipertensiva em médio prazo: a pressão arterial dos três grupos que era semelhante no período basal reduziu-se significativamente já a partir da terceira semana de tratamento nos três grupos (p < 0,001 versus semana 0) e atingiu ao final da 12ª semana valores semelhantes nos grupos tratados com o anlodipino isolado e com a combinação fixa de anlodipino e losartana (135,4 ± 12,2 / 85,7 ± 7,0 mmHg e 134,6 ± 15,0 / 86,2 ± 9,4 mmHg, respectivamente). Já nos pacientes tratados somente com a losartana, a redução da pressão arterial, embora significante, foi menor, atingindo ao final das doze semanas de tratamento valores de 143,1 ± 15,3 / 91,3 ± 9,7 mmHg (p < 0,04 versus anlodipino + losartana). Na 12ª semana de tratamento, a média das doses de cada regime terapêutico

era: 8,8 mg/dia; 91,1 mg/dia e 4,1+86,2 mg/dia, respectivamente, para os grupos anlodipino, losartana e combinação fixa de anlodipino e losartana (figura 1).
Dos 66 pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e losartana, 48 (72,7%) alcançaram PAD < 90 mmHg ao final da 12ª semana do estudo, e desses em 35 (53%) a PAD foi inferior ou igual a 85 mmHg.
À semelhança do observado na medida de consultório, a redução da pressão arterial na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA) nos pacientes tratados somente com a losartana, embora significativa, foi menor (P < 0,001) que a observada nos dois outros grupos do estudo. O efeito anti-hipertensivo dos três regimes terapêuticos foi adequado, mantido nas 24 horas, uma vez que a relação vale-pico calculada foi superior a 50% nos três regimes, sendo, respectivamente, 76,7% para a combinação fixa, 92,1% para o anlodipino, e 60,1% para a losartana (figura 2).

Figura 1 Estudo LOTHAR: Pressão Arterial Sentada

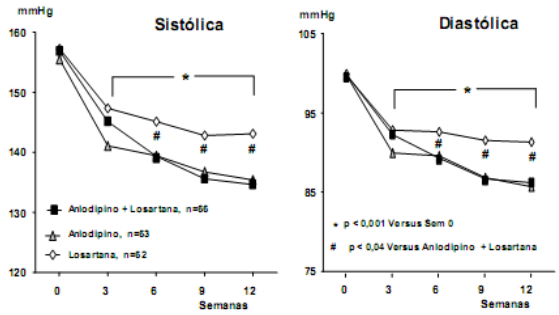
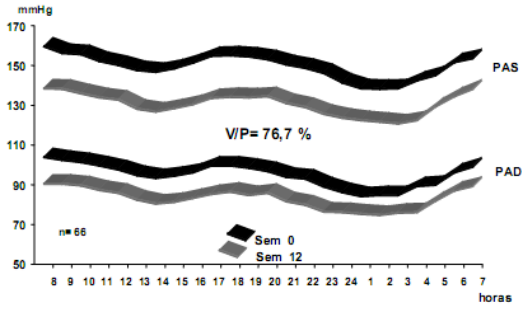
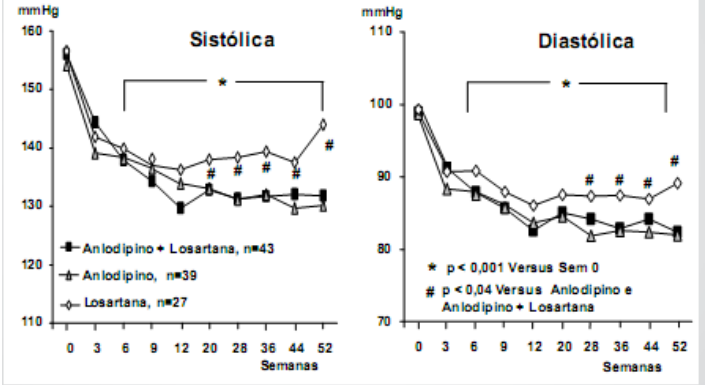


Figura 2 Estudo LOTHAR: MAPA - 12ª Semana Anlodipino + Losartana



b) Eficácia em longo prazo: dos 198 pacientes que participaram da fase inicial do estudo, 120 foram considerados na análise de eficácia dos três regimes terapêuticos em longo prazo, e desses, 109 completaram o estudo. A redução da pressão arterial obtida com a combinação fixa de anlodipino e losartana observada na fase inicial do estudo manteve-se pelo período de um ano de seguimento, não diferindo do comportamento da pressão arterial do grupo anlodipino isolada que também se manteve igualmente reduzida nas 52 semanas de tratamento. À semelhança do observado na fase inicial do tratamento, a redução da pressão arterial em longo prazo no grupo losartana isolada foi significativamente menor que nos demais grupos. Observou-se em longo prazo perda significativa da eficácia anti-hipertensiva especialmente nos grupos tratados somente com losartana (de 79,3% para 51,7%) ou anlodipino (de 97,7% para 75%). Já nos pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e losartana, a perda de eficácia em longo prazo foi muito menor (de 93,6% para 87,2%) que a observada com os outros dois regimes terapêuticos (figura 3)
O grau de redução das pressões arteriais sistólica e diastólica durante as 24 horas, na vigília e durante o sono, observado após doze semanas de tratamento, manteve-se no mesmo patamar nas MAPAs realizadas nesses pacientes na 32ª e na 52ª semanas do estudo, confirmando desse modo a manutenção do controle pressórico em longo prazo.
A combinação fixa não alterou os metabolismos da glicose e dos lípides tanto em médio quanto em longo prazos.

Figura 3 Estudo LOTHAR - Fase Extensão Pressão Arterial Sentada



Kohlman Jr O eT al: Estudo LOTHAR. Avaliação da eficácia e tolerabilidade:da combinação de anlodipino e losartana no tratamento da hipertensão arterial primária. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 86(1): 39-50, 2006

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

LOTAR é a combinação dos dois anti-hipertensivos, os quais apresentam ações complementares e sinérgicas.

Farmacodinâmica:
A losartana potássica é um antagonista do receptor (tipo AT_1) da angiotensina II. 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 vascular liso, glândulas adrenais, rins e coração) e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a

proliferação de células da musculatura lisa. Um segundo receptor da angiotensina II foi identificado como subtipo AT_2, mas sua função na homeostase cardiovascular é desconhecida.
A losartana é um composto sintético potente, ativo por via oral. Em bioensaios de ligação e farmacológicos, liga-se seletivamente ao receptor AT_1. *In vitro* e *in vivo*, tanto a losartana quanto seu metabólito ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, sem levar em consideração sua fonte ou via de síntese. Diferentemente de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não tem efeitos agonistas.
A losartana liga-se seletivamente ao receptor 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.
O anlodipino é um antagonista dos canais de cálcio, quimicamente diferente de sua classe (diidropiridínicos), caracterizado por sua capacidade de associação e dissociação com o sítio de ligação do receptor e consequente início gradual de ação. Atua diretamente na musculatura lisa vascular, causando redução da resistência vascular periférica e diminuição da pressão arterial. Como outros antagonistas dos canais de cálcio, em pacientes com função ventricular normal ocorre um discreto aumento na frequência cardíaca, sem influência significativa na pressão diastólica final de ventrículo esquerdo. Estudos demonstraram que o anlodipino não está associado a um efeito inotrópico negativo quando administrado na dose terapêutica, mesmo co-administrado com β-bloqueadores. Não produz alteração na função nodal sinoatrial ou atrioventricular.

Farmacocinética:
A losartana potássica, após a administração oral, é bem absorvida e sofre metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ativo do ácido carboxílico e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartana é de aproximadamente 33%. As concentrações máximas médias de losartana e de seu metabólito ativo são alcançadas em 1 hora e em 3 a 4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo no perfil da concentração plasmática de losartana quando o fármaco foi administrado com uma refeição padronizada.
O anlodipino é bem absorvido por via oral, atingindo picos plasmáticos entre 6 e 9 horas. Liga-se em cerca de 93% às proteínas plasmáticas. Sua biodisponibilidade absoluta é estimada entre 64 e 90%, não sendo alterada pela alimentação. Aproximadamente 90% do anlodipino é convertido em metabólitos inativos, via metabolismo hepático. Sua eliminação do plasma é bifásica, apresentando meia-vida de eliminação de 35 a 50 horas. Os níveis plasmáticos estabilizados são atingidos após o sétimo ou oitavo dia de tratamento. Com administração oral diária crônica, a efetividade anti-hipertensiva é mantida por pelo menos 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de LOTAR é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao anlodipino, à losartana potássica ou aos demais componentes da fórmula.
LOTAR é contraindicado em pacientes com hiperpotassemia, em pacientes que necessitem de cirurgia com anestesia geral e em pacientes portadores de estenose da artéria renal. A losartana potássica não deve ser administrada com alisquireno em pacientes com diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter cautela em pacientes portadores de estenose mitral e/ou aórtica e miocardiopatia hipertrófica.
Deve-se considerar a utilização de doses mais baixas em pacientes com histórico de disfunção hepática, pois, com base nos dados de farmacocinética, foram verificados aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana em pacientes cirróticos.
Deve-se ter precaução em pacientes propensos ou com hipotensão (pacientes com depleção de volume; uso de altas doses de diuréticos).

Raramente, pacientes com coronariopatia obstrutiva grave desenvolveram, de forma documentada, piora do quadro anginoso ou infarto agudo do miocárdio, quando iniciaram o uso de antagonistas dos canais de cálcio ou quando tiveram sua dose aumentada.
Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal, em indivíduos susceptíveis; essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação da terapia.
O uso de Bloqueadores de Receptores de Angiotensina II e IECAs não foi convenientemente estudado, devendo ser evitado.
A administração de anlodipino concomitante com indutores conhecidos da CYP3A4, pode acarretar na variação da concentração plasmática de anlodipino. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e o ajuste de dose deve ser considerado durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Uso na gravidez e lactação:
Os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e morte do feto em desenvolvimento.
Embora não haja experiência com a utilização de LOTAR em mulheres grávidas, estudos realizados com losartana potássica em animais demonstraram danos e morte do feto e do recém-nascido; acredita-se que isso ocorra por um mecanismo farmacologicamente mediado pelos efeitos no sistema renina-angiotensina. Em humanos, a perfusão renal fetal, que depende do desenvolvimento do sistema renina-angiotensina, começa no segundo trimestre; assim, o risco para o feto aumenta se losartana potássica for administrado durante o segundo ou o terceiro trimestre da gravidez.
O uso de drogas que atuam no sistema renina-angiotensina durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez diminui a função renal fetal e aumenta a morbidade e morte fetal e neonatal. O oligoidrâmnio resultante pode estar associado com hipoplasia pulmonar e deformações ósseas no feto. As reações adversas neonatais potenciais incluem deformação craniana, anúria, hipotensão, insuficiência renal e morte.
O aparecimento destas reações é geralmente associado com o uso destes fármacos no segundo e terceiro trimestres da gravidez. A maioria dos estudos epidemiológicos, que examinaram anormalidades fetais após a exposição a anti-hipertensivos no primeiro trimestre, não distinguiram as drogas que afetam o sistema renina-angiotensina dos demais agentes anti-hipertensivos. Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligoidrâmnio pode não ser detectado antes do feto ter sofrido dano irreversível.

Os recém-nascidos cujas mães utilizaram losartanana potássica devem ser observados cuidadosamente a fim de verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia.

Quando houver confirmação de gravidez, deve-se descontinuar o tratamento com LOTAR o mais rapidamente possível.

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

O anlodipino é excretado no leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo bebê foi estimada com um intervalo interquartílico de 3 a 7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em crianças é desconhecido.

Não se sabe se a losartana é excretada no leite humano.

Devido ao potencial de efeitos adversos no lactente, a decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapêutica com LOTAR deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com anlodipino para a mãe.

Dirigir veículos e operar máquinas: não há dados que sugiram que losartana potássica e anlodipino afeema a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A seguir são descritas as principais interações medicamentosas dos componentes de LOTAR de acordo com o potencial de gravidade:

1) Interações com Anlodipino

Interação Medicamento-Medicamento

a) Gravidade: Maior

Efeito de interação: bradicardia, bloqueio atrioventricular e/ou parada sinusal.
Medicamento: dantroleno.

Efeito de interação: hipercalemia (aumento dos níveis de potássio no sangue) e depressão cardíaca.
Medicamento: amiodarona, atazanavir.

Efeito de interação: aumento do risco de cardiotoxicidade.
Medicamento: droperidol.

Efeito de interação: hipotensão severa.
Medicamento: fentanil.

Efeito da interação: aumento dos níveis séricos de anlodipina ou da exposição à anlodipino.
Medicamento: telaprevir e claritromicina.

Efeito da interação: diminuição de efeito antiplaquetário.
Medicamento: clopidogrel

Efeito da interação: aumento da concentração sérica e aumento de risco de miopatias
Medicamento: sinvastatina.

Efeito da interação: diminuição da exposição à 5-fluoruracila.
Medicamento: tegafur.

Efeto da interação: aumento da exposição e aumento de risco de prolongamento do intervalo QT.
Medicamento: domperidona.

Efeito da interação: diminuição de exposição aos substratos do CYP3A4.
Medicamento: carbamazepina e dabarafenibe

Efeito da interação: alteração na concentração plasmática de anlodipino.
Medicamento: rifampicina e outros indutores conhecidos da CYP3A4.

b) Gravidade: Moderada

Efeito de interação: hipotensão e/ou bradicardia.
Medicamento: acebutolol, alprenolol, amprenavir, atenolol, bisoprolol, bucindolol, buflomedil, carvedilol, conivaptan, ciclosporina, dalfopristin, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol.

Efeito de interação: aumento da exposição ao anlodipino.
Medicamento: conivaptana.

Efeito de interação: aumento do risco de toxicidade à ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia).
Medicamento: ciclosporina.

Efeito de interação: aumento do risco de toxicidade ao anlodipino (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico).
Medicamento: dalfopristina e quinupristina.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica de anlodipino e toxicidade (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico)
Medicamento: fluconazol, cetoconazol e itraconazol

Efeito de interação: aumento da concentração sérica dos bloqueadores dos canais de cálcio.
Medicamento: indinavir.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica do anlodipino.
Medicamento: delavirdina.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica do anlodipino.
Medicamento: fosamprenavir.

Efeito de interação: redução da eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio.
Medicamento: rifapentina.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica e toxicidade dos bloqueadores dos canais de cálcio.
Medicamento: posaconazol.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica de anlodipino e toxicidade potencial (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão e arritmia cardíaca).
Medicamento: ritonavir.

Efeito de interação: aumento do risco da toxicidade do anlodipino (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão e arritmia cardíaca)
Medicamento: saquinavir.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica dos bloqueadores dos canais de cálcio do diidropiridona.
Medicamento: voriconazol.

c) Gravidade: Menor

Efeito de interação: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal e/ou antagonista do efeito hipotensivo.
Medicamento: dexcetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meclofenamato, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco e tenoxicam.

Efeito de interação: aumento do risco de insuficiência cardíaca.
Medicamento: epirubicina.

Efeito de interação: aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal e/ou efeito hipotensivo antagônico.
Medicamento: ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflumico e ácido tiaprofênico.

Interação Medicamento-Planta Medicinal

a) Gravidade: Maior
Efeito de interação: alteração na concentração plasmática de anlodipino e ou redução da biodisponibilidade dos bloqueadores de canais de cálcio.
Planta Medicinal: erva-de-são-joão *(Hypericum perforatum)*.

b) Gravidade: Moderada

Efeito de interação: reduz o efeito hipotensivo dos bloqueadores de canais de cálcio.
Planta Medicinal: *ephedra (Ma Huang*, tipo de planta originária da china).

Efeito de interação: reduz a eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio.
Planta Medicinal: óleo de menta.

Efeito de interação: reduz a eficácia dos bloqueadores dos canais de cálcio.
Planta Medicinal: ioimbina.

Interação Medicamento-Alimento

a) Gravidade: Moderada

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino.
Alimento: suco de *grapefruit* (toranja).

Interação Medicamento-Exames Laboratoriais

Efeito de interação: pode ocorrer aumento dos níveis de ALT e AST.

2) Interações com losartana

Interação Medicamento-Medicamento

a) Gravidade: Maior
Efeito da interação: maior risco de hipotensão, síncope, alterações de função renal e hipercalemia.
Medicamento: inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECAs).

Efeito da interação: aumento do risco de toxicidade.
Medicamento: lítio.

Efeito da interação: redução da exposição de substratos do CYP3A4 e CYP2C9.
Medicamento: dabrafenibe, primidona e carbamazepina.

Efeito da interação: aumento da da exposição de substratos do CYP3A4.
Medicamento: crizotinibe e piperacina.

b) Gravidade: Moderada
Efeito de interação: diminui os efeitos anti-hipertensivos e aumenta o risco de insuficiência renal.
Medicamento: celocoxibe, diclofenaco, diflunisal, dipirona, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meloxicam, naproxeno, nimesulida, fenilbutazona, piroxicam, rofecoxibe, tenoxicam e valdecoxibe.

Efeito de interação: hipercalemia.
Medicamento: amilorida, canrenoato, eplerenona, potássio, espironolactona e triantereno.

Efeito de interação: diminui a conversão da losartana para seu metabólito ativo (E-374).
Medicamento: fluconazol.

Efeito de interação: diminui a eficácia anti-hipertensiva.
Medicamento: indometacina.

Efeito de interação: reduz a eficácia da losartana.
Medicamento: rifampicina.

Efeito de interação: diminui os efeitos anti-hipertensivos e aumenta o risco de insuficiência renal.
Medicamento: ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflumico e ácido tiaprofênico.

Interação Medicamento-Planta Medicinal

a) Gravidade: Menor

Efeito de interação: reduz a da eficácia dos antagonistas dos receptores da angiontesina II.
Planta Medicinal: *ephedra* (*Ma Huang* planta originária da china).

Efeito de interação: reduz a eficácia dos antagonistas dos receptores da angiontesina II.
Planta Medicinal: yoimbina.

Interação Medicamento-Alimento

a) Gravidade: Menor

Efeito de interação: aumenta a meia-vida e diminui a área sob a curva (AUC) do metabólito ativo da losartana (E3174).
Alimento: suco de *grapefruit* (toranja)

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteger da luz e da umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas:
LOTAR 2,5 mg + 50 mg apresenta-se na forma de cápsula dura, com tampa vermelho vinho e corpo branco, contendo pó branco e comprimido revestido circular, de cor laranja.
LOTAR 5 mg + 50 mg apresenta-se na forma de cápsula dura, com tampa azul e corpo branco, contendo pó branco e comprimido revestido circular, de cor verde.
LOTAR 5 mg + 100 mg apresenta-se na forma de cápsula dura, com tampa verde escuro opaco e corpo branco, contendo pó branco e comprimido revestido circular, de cor verde.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como a absorção de LOTAR não é afetada pela ingestão de alimentos, pode ser administrado antes ou após as refeições.
Recomenda-se iniciar a terapêutica com LOTAR (besilato de anlodipino + losartana potássica) com a menor dose (2,5 mg + 50 mg) e reajustar, conforme necessário. Seu efeito máximo é observado em cerca de 3 a 6 semanas após o início da terapia.
Dependendo da resposta e do objetivo terapêutico, a dose poderá ser alterada para LOTAR (besilato de anlodipino + losartana potássica) 5 mg + 50mg/dia ou 5mg+100 mg/dia.
Insuficiência hepática: recomenda-se cautela ao se administrar LOTAR (besilato de anlodipino + losartana potássica) nestes pacientes, devido à meia-vida do anlodipino estar prolongada nestes casos e por um aumento da meia-vida de losartana.
Insuficiência renal: não há necessidade de ajuste inicial de LOTAR (besilato de anlodipino/losartana potássica) para pacientes com disfunção renal, porém recomenda-se cautela na titulação de doses nessa população em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina.
LOTAR deve ser deglutido por via oral com um pouco de água. Não há estudos que tenham avaliado a administração do medicamento por outras vias de administração que não a oral. O risco de administração por uma via não recomendada é a falta de obtenção do efeito terapêutico ou a ocorrência de reações adversas.
Este medicamento não deve ser aberto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Por se tratar de uma combinação, LOTAR pode causar reações adversas comuns a uma ou a duas substâncias desta combinação.
No estudo Lothar, os eventos adversos mais frequentes foram o edema de membros inferiores e cefaleia. A incidência de edema de membros inferiores com o anlodipino isolado a longo prazo mostrou taxas superiores a 18% e, com a combinação fixa de anlodipino e losartana, a incidência desse evento foi muito menor, cerca de quatro vezes menos frequente que no grupo anlodipino isolado.
Por um lado, a boa tolerabilidade da combinação pode ser explicada pela utilização de menores doses de cada um dos hipotensores, uma vez que é conhecida a existência de forte relação entre a dose utilizada de um hipotensor e a frequência de eventos adversos. Por outro, a menor incidência de edema de membros inferiores observada com a combinação, cerca de um quarto daquela observada no grupo anlodipino, deve-se não somente ao uso de menor dose desse antagonista dos canais de cálcio, mas também de interação sinérgica com a losartana.

As taxas de frequência de cefaleia e edema de membros inferiores observadas no estudo LOTHAR foram:

	12 semanas	52 semanas
Cefaléia	**4,5%**	**4,5%**
Edema de membros inferiores	**4,3%**	**2,1%**

As principais reações adversas dos componentes isolados de LOTAR são listadas abaixo de acordo com a frequência:

1) Anlodipino

-Efeitos cardiovasculares:
Reação muito comum (>1/10): edema periférico.
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): rubor facial e edema periférico (comum na dose 2,5 mg por dia).
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): palpitações e taquiarritmias (supraventricular e ventricular).

-Efeitos dermatológicos:
Reação muito comum (>1/10): rubor.
Reação comum (>1/100 e < 1/10): *rash.*
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): descoloração da pele, urticária, pele seca, alopecia, dermatite ou sensação de pele fria.

-Efeitos gastrintestinais:
Reação comum (>1/100 e < 1/10): dor abdominal, anorexia, náusea e constipação.
Reação Rara (>1/10.000 e < 1/1.000: foram relatados 3 casos de hiperplasia gengival sem inflamação.

-Efeitos hematológicos:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): púrpura.

-Efeitos musculoesqueléticos:
Reação comum (>1/100 e < 1/10): dor muscular ou câimbras.
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): artralgia, artrose, câimbras e mialgia.

-Efeitos neurológicos:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): hipotesia, paratesia, tremor, vertigem, insônia, sonhos anormais, despolarização, ataxia, apatia, amnésia e agitação.

-Efeitos oftalmológicos:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): visão anormal, dor no olho, conjuntivite, diplopia, olho seco ou alterações na acomodação visual.

-Efeitos otológicos:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): tinitus.

-Efeitos renais:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): indução da poliúria, frequência aumentada da urina, e noctúria incluindo enurese.

-Efeitos respiratórios:
Reação comum (>1/100 e < 1/10): dispneia e tosse.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: prurido generalizado, ginecomastia, cefaleia, tontura, distúrbios do sono, ansiedade, depressão.

2) Losartana

-Efeitos dermatológicos:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): alopecia, dermatite, pele seca, equimose, eritema, rubor, fotossensibilidade, prurido, sudorese, *rash* e urticária.

-Efeitos endócrinos/metabólicos:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): gota.

-Efeitos gastrintestinais:
Reação comum (>1/100 e < 1/10): diarreia e dispepsia.
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): efeitos gastrointestinais e digestivos (anorexia, constipação, dor de dente, paladar alterado, boca seca, flatulência, gastrite e vômito).

-Efeitos musculoesqueléticos:
Reação comum (>1/100 e < 1/10): dor nas costas, dor nas pernas, câimbras musculares e mialgia.
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): dor no braço, dor no quadril, inchaço nas articulações, dor no joelho, dor no ombro, rigidez, artralgia, artrite, fibromialgia e fraqueza muscular.

-Efeitos neurológicos:
Reação comum (>1/100 e < 1/10): astenia, tontura e insônia.
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): ataxia, confusão, hipestesia, diminuição da memória, enxaqueca, parestesia, neuropatia periférica, distúrbio do sono, sonolência, tremor e vertigem.

-Efeitos oftálmicos:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): visão turva, ardor nos olhos, conjuntivite e diminuição da acuidade visual.

-Efeitos psiquiátricos:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): ansiedade, depressão, distúrbios do sono, nervosismo e pânico.

-Efeitos renais:
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): noctúria, frequência urinária e infecção do trato urinário.

-Efeitos no aparelho reprodutor:
Reação Incomum (>1/1.000 e < 1/100): diminuição da libido e impotência.

-Efeitos respiratórios:
Reação Comum (>1/100 e < 1/10): tosse, congestão nasal, transtorno da cavidade sinusal e sinusite.
Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): dispneia, bronquite, rinite e congestão respiratória.

-Efeitos cardiovasculares:
Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): angioedema.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: anemia, redução do número de plaquetas no sangue, hepatite, tontura, distúrbios do sono, aumento do potássio sanguíneo e eliminação excessiva de sódio pela urina durante o tratamento com Lotar.

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

10. SUPERDOSE

Devido à vasodilatação, podem ocorrer hipotensão grave e taquicardia. Em caso de superdosagem recente, recomenda-se lavagem gástrica e medidas gerais de suporte (monitorização cardíaca e respiratória, aferições freqüentes da pressão arterial), infusão de fluidos e substâncias vasopressoras.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS n°- 1.0573.0577

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP

Venda sob prescrição médica

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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 relacionadas**
30/06/2014	0512348/14-8	Inclusão inicial de texto de bula	NA	NA	NA	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP e VPS	Cápsulas 2,5 mg + 50 mg 5 mg + 50 mg 5 mg + 100 mg
06/08/2018	0774920/18-1	Alteração de texto de bula – Solicitação Farmacovigilância	NA	NA	NA	NA	**VP** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? **VPS** 5.Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP e VPS	Cápsula 2,5 mg + 50 mg 5 mg + 50 mg 5 mg + 100 mg
17/08/2018	0812201/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? **VPS** 5.Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP e VPS	Cápsula 2,5 mg + 50 mg 5 mg + 50 mg 5 mg + 100 mg
18/04/2019	0353046/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2018	0959734/18-4	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	14/01/2019	**VP** III – Dizeres Legais **VPS** 9. Reações Adversas III – Dizeres Legais	VP e VPS	Cápsula 2, 5 mg + 50 mg 5 mg + 50 mg 5 mg + 100 mg

19/02/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS		Cápsula 2, 5 mg + 50 mg 5 mg + 50 mg 5 mg + 100 mg