

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Losartan Jaba 50 mg, comprimidos revestidos por película  
Losartan Jaba 100 mg, comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan Jaba Cada comprimido de Losartan Jaba 50 mg contém 50 mg de losartan de potássio.

Cada comprimido de Losartan Jaba 100 mg contém 100 mg de losartan de potássio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película

Comprimidos de 50 mg: Comprimidos revestidos por película, convexos, circulares, brancos ou quase brancos com linha de fratura.

Comprimidos de 100 mg: Comprimidos revestidos por película, convexos, oblongos, brancos ou quase brancos com linha de fratura.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos e em crianças e adolescentes dos 6-18 anos de idade.

Tratamento da doença renal em doentes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 com proteinúria  $\geq 0,5$  g/dia como parte integrante de um tratamento anti-hipertensor (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica em doentes adultos quando não for considerado adequado o tratamento com um inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (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 fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 40\%$  e devem estar clinicamente estáveis e num regime de tratamento estabelecido para a insuficiência cardíaca crónica.

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

##### 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).

O losartan pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores, especialmente com diuréticos (por ex. hidroclorotiazida) (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 pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores (por ex., diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa- ou beta-adrenérgicos e fármacos de ação central) (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1) 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 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, 100 mg por dia, até uma dose máxima de 150 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 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 para 100 mg uma vez por dia.

##### Populações especiais

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 contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 4.4).

#### População pediátrica

6 meses - até idade inferior a 6 anos

A segurança e eficácia em crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e menos de 6 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

6 anos aos 18 anos

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 (TFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> devido à ausência de dados disponíveis (ver também secção 4.4).

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

#### Modo de administração

Os comprimidos de losartan devem ser engolidos com um copo de água.  
Os comprimidos de losartan podem ser administrados com ou sem alimentos.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

Compromisso hepático grave.

O uso concomitante de losartan com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Hipersensibilidade

Angiedema. Doentes com história de angiedema (edema da face, lábios, garganta, e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

##### Hipotensão e Desequilíbrio hidroeletrólítico

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, ou então dever-se-á iniciar o tratamento com uma dose mais baixa (ver secção 4.2). Estas considerações são também aplicáveis às crianças dos 6 aos 18 anos de idade.

##### Desequilíbrio eletrólítico

Nos doentes com compromisso renal, com ou sem diabetes, são frequentes os desequilíbrios eletrólíticos, que devem ser tratados. Num estudo clínico realizado em doentes com diabetes tipo 2 e nefropatia, a incidência de hipercalemia foi superior no grupo tratado com losartan, em comparação com o grupo do placebo (ver secção 4.8). 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 hepático

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

#### Compromisso renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram notificadas 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 afetam 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 renal

O losartan não é recomendado em crianças com taxa de filtração glomerular  $<30$  ml/ min/1,73 m<sup>2</sup> 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) suscetíveis 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 (ver secção 4.5).

#### Transplante renal

Não há experiência em doentes com transplante renal recente.

#### Hiperaldosteronismo primário

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

#### Doença coronária e doença cerebrovascular

Tal como com qualquer fármaco anti-hipertensor, uma diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com doença isquémica cardiovascular ou cerebrovascular 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 medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina – um risco de hipotensão arterial grave, e compromisso renal (frequentemente agudo).

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.

#### 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 planear engravidar devem ser transferidas para terapêuticas anti-hipertensoras 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, hipercalemia 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 interação

Outros fármacos anti-hipertensores podem aumentar a ação hipotensora do losartan. A utilização concomitante com outras substâncias que podem induzir hipotensão como uma reação adversa (como os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno e amifostina) pode aumentar o risco de hipotensão.

Losartan é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) 2C9 no metabolito ativo ácido carboxílico. Num ensaio clínico observou-se que o fluconazol (inibidor do CYP2C9) diminui a exposição ao metabolito ativo 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 ativo. 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 medicamentos que bloqueiam a angiotensina II ou seus efeitos, a utilização concomitante de outros medicamentos 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 medicação concomitante 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 recetores da angiotensina II. A administração concomitante 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 esteroides (AINEs) (i.e., inibidores seletivos COX – 2, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias e AINEs não seletivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II ou diuréticos e AINEs pode resultar num aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com uma fraca função renal pré-existente. 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 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A administração de losartan não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de losartan está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores ECA 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 recetores da angiotensina II (ARAI), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a continuação do tratamento com ARAII 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 losartan deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a terapêutica com ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal no ser humano (diminuição da função renal, oligoidrâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a losartan ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Lactentes cujas mães estiveram expostas a losartan devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

##### Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de losartan durante o aleitamento, a terapêutica com losartan não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente durante o aleitamento de recém-nascidos ou lactentes 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

O losartan foi avaliado nos seguintes estudos clínicos:

num ensaio clínico controlado em > 3000 doentes adultos com idade igual ou superior a 18 anos para a hipertensão essencial

num ensaio clínico controlado em 177 doentes pediátricos hipertensos com idade compreendida entre 6 e 16 anos

num ensaio clínico controlado em > 9000 doentes hipertensos com idade compreendida entre os 55 e os 80 anos com hipertrofia ventricular esquerda (ver estudo LIFE, secção 5.1)

em ensaios clínicos controlados em > 7700 doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica (ver estudos ELITE I, ELITE II e HEAAL, secção 5.1)

num ensaio clínico controlado em > 1500 doentes com diabetes tipo 2 com idade igual ou superior a 31 anos com proteinúria (ver estudo RENAAL, secção 5.1)

Nestes ensaios clínicos, o acontecimento adverso mais frequente foi tonturas.

A frequência de reações adversas 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Frequência das reações adversas identificadas em estudos clínicos controlados com placebo e na experiência pós-comercialização

Reação adversa	Frequência da reação adversa por indicação				Outro
	Hipertensão	Doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda	Insuficiência cardíaca crónica	Hipertensão e diabetes tipo 2 com doença renal	Experiência pós-comercialização
Doenças do sangue e do sistema linfático					
anemia			frequentes		frequência desconhecida
trombocitopenia					frequência desconhecida
Doenças do sistema imunitário					
reações de hipersensibilidade, reações					raros

anafiláticas, angiedema* e vasculite**					
Perturbações do foro psiquiátrico					
depressão					frequência desconhecida
Doenças do sistema nervoso					
tonturas	frequentes	frequentes	frequentes	frequentes	
sonolência	pouco frequentes				
cefaleias	pouco frequentes		pouco frequentes		
perturbações do sono	pouco frequentes				
parestesias			raros		
enxaquecas					frequência desconhecida
disgeusia					frequência desconhecida
Afeções do ouvido e do labirinto					
vertigens	frequentes	frequentes			
acufenos					frequência desconhecida
Cardiopatias					
palpitações	pouco frequentes				
angina de peito	pouco frequentes				
síncope			raros		
fibrilação auricular			raros		
acidente cerebrovascular			raros		
Vasculopatias					
hipotensão (ortostática) (incluindo efeitos ortostáticos relacionados com	pouco frequentes		frequentes	frequentes	

a dose)					
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
dispneia			pouco frequentes		
tosse			pouco frequentes		frequência desconhecida
Doenças gastrointestinais					
dor abdominal	pouco frequentes				
obstipação	pouco frequentes				
diarreia			pouco frequentes		frequência desconhecida
náuseas			pouco frequentes		
vômitos			pouco frequentes		
Afeções hepatobiliares					
pancreatite					frequência desconhecida
hepatite					raros
perturbações da função hepática					frequência desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
urticária			pouco frequentes		frequência desconhecida
prurido			pouco frequentes		frequência desconhecida
erupção cutânea	pouco frequentes		pouco frequentes		frequência desconhecida
fotossensibilidade					frequência desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
mialgia,					frequência desconhecida
artralgia					frequência desconhecida
rabdomiólise					frequência desconhecida

Doenças renais e urinárias					
compromisso renal			frequentes		
insuficiência renal			frequentes		
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
disfunção erétil/impotência					frequência desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
astenia	pouco frequentes	frequentes	pouco frequentes	frequentes	
fadiga	pouco frequentes	frequentes	pouco frequentes	frequentes	
edema	pouco frequentes				
mal-estar geral					frequência desconhecida
Exames complementares de diagnóstico					
hipercaliemia	frequentes		pouco frequentes†	frequentes‡	
alanina aminotransferase (ALT) aumentada§	raros				
aumento da ureia no sangue, creatinina sérica e potássio sérico			frequentes		
hiponatremia					frequência desconhecida
hipoglicemia				frequentes	

\*Incluindo edema da laringe, glote, face, lábios, faringe e/ou língua (causando obstrução das vias respiratórias); em alguns destes doentes o angiedema tinha sido notificado anteriormente com outros medicamentos, incluindo inibidores ECA

\*\*Incluindo púrpura de Henoch-Schönlein

|| Especialmente em doentes com depleção intravascular, por exemplo, doentes com insuficiência cardíaca grave ou em tratamento com doses elevadas de diuréticos

†Frequente em doentes que receberam 150 mg de losartan em vez de 50 mg

‡Num estudo clínico realizado em doentes com diabetes tipo 2 com nefropatia, 9,9% dos doentes tratados com comprimidos de losartan e 3,4% dos doentes tratados com placebo, apresentaram hipercaliemia >5,5 mmol/l

§ Geralmente resolvida após interrupção do tratamento

As seguintes reações adversas ocorreram mais frequentemente em doentes a tomar losartan do que placebo (frequências desconhecidas): dor nas costas, infeção das vias urinárias e sintomas gripais.

Doenças renais e urinárias:

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).

População pediátrica

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Sintomas de intoxicação

Estão disponíveis dados limitados relativamente à sobredosagem no ser humano. As manifestações de sobredosagem mais prováveis serão hipotensão e taquicardia. Da estimulação parassimpática (vagal) pode ocorrer bradicardia.

Tratamento da intoxicação

Se ocorrer hipotensão sintomática deve ser instituído o tratamento de suporte.

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina-angiotensina. Antagonistas dos recetores da angiotensina II, código ATC: C09CA01

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Losartan bloqueia seletivamente o recetor AT1. Tanto losartan como o seu metabolito ácido carboxílico farmacologicamente ativo E-3174 bloqueiam, *in vitro* e *in vivo*, todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da origem ou da via de síntese.

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

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

Tanto losartan como o seu principal metabolito ativo têm uma afinidade muito maior para o recetor AT1 do que para o recetor AT2. O metabolito ativo é 10 a 40 vezes mais ativo 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.

#### Estudo LIFE

O “Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)” foi um estudo de distribuição aleatória, em tripla ocultação, com controlo ativo, 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 ( $\leq 140/90$  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 morbilidade/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 objetivo do estudo era demonstrar os efeitos nefroprotetores 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 anti-hipertensora 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 ação 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, estadios finais 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 estadios finais da doença renal ( $p=0,002$ ); 19,9% de redução do risco de estadios finais da doença renal ou morte ( $p=0,009$ ); 21,0% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ou estadios finais 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 reações adversas, em relação ao placebo.



#### Estudo HEAAL

O estudo "Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan" (HEAAL) foi um estudo clínico controlado realizado mundialmente em 3834 doentes, dos 18 aos 98 anos de idade, com insuficiência cardíaca (Classes II-IV da NYHA) com intolerância ao tratamento com inibidores da ECA. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan ou 150 mg de losartan, uma vez por dia, num cenário de terapêutica convencional excluindo os inibidores da ECA.

Os doentes foram acompanhados durante mais de 4 anos (mediana de 4,7 anos). O parâmetro de avaliação final primário do estudo foi um parâmetro composto por todas as causas de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os resultados demonstraram que o tratamento com 150 mg de losartan (828 acontecimentos) em comparação com 50 mg de losartan (889 acontecimentos) resultou numa redução de 10,1% do risco ( $p=0,027$  95% de intervalo de confiança 0,82-0,99) no número de doentes que alcançaram o parâmetro de avaliação final primário composto. Esta situação foi principalmente atribuível a uma redução da incidência da hospitalização por insuficiência cardíaca. O tratamento com 150 mg de losartan reduziu o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em cerca de 13,5% relativamente a 50 mg de losartan ( $p=0,025$  95% de intervalo de confiança 0,76-0,98). A taxa de todas as causas de morte não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento. Compromisso renal, hipotensão e hipercalemia foram mais frequentes no grupo dos 150 mg do que no grupo dos 50 mg, mas estes acontecimentos adversos não conduziram significativamente a mais interrupções no tratamento no grupo dos 150 mg.

#### 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 25 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 prospetivo foi a redução da mortalidade total.

Neste estudo 3152 doentes com insuficiência cardíaca (classe 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 por todas as causas.

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 reações adversas e por uma frequência significativamente inferior de tosse.

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

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

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

População pediátrica  
Hipertensão Pediátrica

O efeito anti-hipertensor do losartan foi estabelecido num estudo clínico envolvendo 177 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre 6-16 anos, com peso corporal  $\leq 20$  kg e uma taxa de filtração glomerular  $\leq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Doentes com peso  $\leq 20$  kg até  $\leq 50$  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 anti-hipertensora 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 anti-hipertensor 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 anti-hipertensora com losartan na redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular na infância.

Em crianças hipertensas (n=60) e normotensas (n=246) com proteinúria, o efeito do losartan na proteinúria foi avaliado num estudo clínico, com a duração de 12 semanas, controlado com placebo e com controlo ativo (amlodipina). A proteinúria foi definida como o rácio de proteína urinária/creatinina de  $\geq 0,3$ . Os doentes hipertensos (com idades entre 6 e 18 anos) foram distribuídos aleatoriamente para receber ou losartan (n=30) ou amlodipina (n=30). Os doentes normotensos (com idades entre 1 e 18 anos) foram distribuídos aleatoriamente para receber ou losartan (n=122) ou placebo (n=124). O losartan foi administrado em doses de 0,7 mg/kg a 1,4 mg/kg (até uma dose máxima de 100 mg por dia). A amlodipina foi administrada em doses de 0,05 mg/kg a 0,2 mg/kg (até uma dose máxima de 5 mg por dia).

Globalmente, após 12 semanas de tratamento, os doentes a receber losartan apresentaram uma redução da proteinúria estatisticamente significativa em relação aos valores iniciais, de 36% versus 1% de aumento no grupo do placebo/amlodipina

( $p \leq 0,001$ ). Os doentes hipertensos a receber losartan apresentaram uma redução em relação aos valores iniciais da proteinúria de -41,5% (IC 95% -29,9; -51,1) versus +2,4% (IC 95% -22,2; 14,1) no grupo da amlodipina. A diminuição quer na pressão arterial sistólica quer na pressão arterial diastólica foi superior no grupo do losartan (-5,5/-3,8 mmHg) versus o grupo da amlodipina (-0,1/+0,8 mmHg). Em crianças normotensas foi observada uma pequena descida da pressão arterial no grupo do losartan (-3,7/-3,4 mmHg) em comparação com o placebo. Não foi notada uma correlação significativa entre a diminuição na proteinúria e a pressão arterial, no entanto, é possível que a diminuição na pressão arterial seja responsável, em parte, pela diminuição da proteinúria no grupo tratado com losartan.

Os efeitos a longo prazo de losartan em crianças com proteinúria foram estudados durante 3 anos na fase de extensão de avaliação da segurança, sem ocultação, do mesmo estudo, no qual os doentes que completaram as 12 semanas de tratamento foram convidados a participar. Um total de 268 doentes entraram nesta fase de extensão sem ocultação e foram distribuídos aleatoriamente para losartan (N=134) ou enalapril (N=134) e 109 doentes tiveram um período de seguimento  $\geq 3$  anos (término pré-especificado de um número de doentes  $> 100$  que completassem 3 anos de acompanhamento na fase de extensão). O intervalo de doses de losartan e enalapril, dadas de acordo com o critério do investigador, foram 0,30 a 4,42 mg/kg/dia e 0,02 a 1,13 mg/kg/dia, respetivamente. As doses máximas diárias de 50 mg para um peso corporal  $< 50$  kg e de 100 mg para um peso corporal  $> 50$  kg não foram excedidas para a maioria dos doentes durante a fase de extensão do estudo.

Em resumo, os resultados da fase de extensão do estudo, de avaliação da segurança, demonstraram que o losartan foi bem tolerado e levou a uma diminuição sustentada da proteinúria, sem alteração apreciável na taxa de filtração glomerular (TFG) ao longo dos 3 anos. Para doentes normotensos ( $n=205$ ), o enalapril teve um efeito numérico superior na proteinúria quando comparado com o losartan (-33,0% (IC 95% -47,2; -15,0) vs. -16,6% (IC 95% -34,9; 6,8)) e na TFG (9,4 (IC 95% 0,4; 18,4) vs. -4,0 (IC 95% -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Para doentes hipertensos ( $n=49$ ), o losartan teve um efeito numérico superior na proteinúria (-44,5% (IC 95% -64,8; -12,4) vs. -39,5% (IC 95% -62,5; -2,2)) e na TFG (18,9 (IC 95% 5,2; 32,5) vs. -13,4 (IC 95% -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Um ensaio clínico aberto, de avaliação posológica, foi realizado para estudar a segurança e eficácia de losartan em doentes pediátricos com hipertensão, com idades compreendidas entre os 6 meses e os 6 anos. Um total de 101 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem três diferentes doses iniciais de losartan: uma dose mais baixa de 0,1 mg/kg/dia (N=33), uma dose média de 0,3 mg/kg/dia (N=34), ou uma dose mais elevada de 0,7 mg/kg/dia (N=34). Destes, 27 eram latentes, definido como crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 23 meses. A medicação do estudo foi aumentada gradualmente para o nível imediatamente superior às Semanas 3, 6, e 9 para os doentes que não tinham atingido o objetivo de pressão

arterial e que ainda não estavam a tomar a dose máxima de losartan (1,4 mg/kg/dia, não excedendo 100 mg/dia).

Dos 99 doentes tratados com a medicação do estudo, 90 doentes (90,9%) continuaram para o estudo de extensão com visitas de acompanhamento a cada 3 meses. A duração média da terapêutica foi de 264 dias.

Em resumo, a diminuição média da pressão arterial em relação ao valor inicial foi semelhante em todos os grupos de tratamento (a variação de pressão arterial sistólica desde o início até à Semana 3 foi -7,3, -7,6 e -6,7 mmHg para os grupos de dose mais baixa, média e mais elevada, respetivamente; a redução da pressão arterial diastólica desde o início do estudo até à semana 3 foi de -8,2, -5,1 e -6,7 mmHg para os grupos de dose mais baixa, média e mais elevada, respetivamente); contudo, não houve uma resposta dose-dependente estatisticamente significativa para a pressão arterial sistólica e diastólica.

Losartan, em doses tão elevadas quanto 1,4 mg/kg, foi geralmente bem tolerado em crianças hipertensas com idades compreendidas entre os 6 meses e os 6 anos, após 12 semanas de tratamento. O perfil de segurança global foi comparável entre os grupos de tratamento.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração oral, losartan é bem absorvido, e sofre um metabolismo de primeira passagem, formando um metabolito carboxílico ativo e outros metabolitos inativos. A biodisponibilidade sistémica dos comprimidos de losartan é de aproximadamente 33%. Os picos médios das concentrações de losartan e do seu metabolito ativo são alcançados em 1 hora e em 3-4 horas, respetivamente.

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

Adicionalmente ao metabolito ativo são formados metabolitos inativos.

### Eliminação

A depuração plasmática de losartan e do seu metabolito ativo é, respetivamente, 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, respetivamente. 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 ativo. As farmacocinéticas de losartan e do seu metabolito ativo são lineares com as doses orais de losartan de potássio até 200 mg.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito ativo declinam poliexponencialmente com uma semivida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respetivamente. Durante o tratamento com 100 mg, uma vez por dia, nem losartan nem o seu metabolito ativo 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  $^{14}\text{C}$ , administrada ao homem, cerca de 35%/43% da radioatividade 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 ativo 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 ativo não diferiram entre homens e mulheres.

Em doentes com cirrose hepática alcoólica ligeira a moderada, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito ativo após administração oral foram, respetivamente, 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 ativo não estão alteradas em doentes com insuficiência renal ou em doentes hemodialisados.

Nem losartan nem o metabolito ativo 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 ativo forma-se a partir do losartan em todos os grupos etários. 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 lactentes/crianças pequenas foi comparativamente elevada.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-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 afetam diretamente o sistema renina-angiotensina, losartan demonstrou induzir reações adversas no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e malformações.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cada comprimido de Losartan Jaba 50 mg e 100 mg contém:

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina,

Manitol (E421),

Crospovidona,

Sílica coloidal anidra,

Talco,

Estearato de magnésio,

Revestimento do comprimido:

Sepifilm 752 branco,

Macrogol 6000.

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

Losartan Jaba 50 mg comprimidos revestidos por película: 2 anos

Losartan Jaba 100 mg comprimidos revestidos por película: 18 meses

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não necessita de condições especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Losartan Jaba 50 mg comprimidos revestidos por película: Embalagens de 14, 28 e 56 comprimidos acondicionados em blister de Alumínio/Alumínio.

Losartan Jaba 100 mg comprimidos revestidos por película: Embalagens de 14, 28 e 56 comprimidos acondicionados em blister de Alumínio/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.

Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3

2740-298 Porto Salvo

Portugal

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Losartan Jaba 50 mg comprimidos revestidos:

Nº de registo: 5617295 - Embalagem de 14 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5617394 - Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister Alu/Alu



APROVADO EM 24-11-2015 INFARMED
---------------------------------------

Nº de registo: 5617493 - Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister Alu/Alu

Losartan Jaba 100 mg comprimidos revestidos:

Nº de registo: 5617592 -Embalagem de 14 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5617691 - Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister Alu/Alu

Nº de registo: 5617790 - Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película, 100 mg, blister Alu/Alu

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

Data da primeira autorização: 16 Novembro 2005

Data da última renovação: 13 Abril 2011

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO