



Qr Bula

SUA SAÚDE É NOSSA PRIORIDADE



# Losartana Potássica

## 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

### Hipertensão

Losartana potássica é indicado para o tratamento da hipertensão.

Losartana potássica é também indicado para o tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com um inibidor da ECA não é mais considerado adequado. Não é recomendado trocar inibidores da ECA por Losartana Potássica no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca que estejam estabilizados com a terapia atual.

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

Losartana potássica é indicado para reduzir o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares avaliado com base na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.

### Proteção renal em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria

Losartana potássica é indicado 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. QUAIS AS CONTRAINDICAÇÕES DO LOSARTANA POTÁSSICA?

Losartana potássica é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto.

O uso concomitante de Losartana Potássica com produtos contendo alisquirreno é contraindicado em pacientes com diabetes *mellitus* e insuficiência renal ( $\text{TGF} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

Losartana potássica não deve ser administrado durante o segundo ou o terceiro trimestre de gestação.

Losartana potássica é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave.

---

---

### **3. COMO USAR O LOSARTANA POTÁSSICA?**

Losartana potássica pode ser administrado com ou sem alimentos.

Losartana potássica 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.

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.

#### **Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda**

A dose usual inicial de Losartana Potássica é de 50 mg uma vez ao dia. Uma dose baixa de hidroclorotiazida deve ser adicionada e/ou a dose de Losartana Potássica 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. Losartana potássica pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos (por exemplo, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa ou betabloqueadores e agentes de ação central) e também com insulina e outros agentes hipoglicemiantes comumente utilizados (como sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

---

---

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### **4. QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS E OS EFEITOS COLATERAIS DO LOSARTANA POTÁSSICA?**

**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 ( $< 1/10.000$ );
- 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.

#### **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.

#### **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 úrico sanguíneo**

Aumentos discretos no nitrogênio úrico sanguíneo (BUN) ou na creatinina sérica foram observados em menos de 0,1% dos pacientes com hipertensão essencial tratados apenas com Losartana Potássica.

#### **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 a 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.

## **5. SUPERDOSE: O QUE ACONTECE SE TOMAR UMA DOSE DO LOSARTANA POTÁSSICA MAIOR DO QUE A RECOMENDADA?**

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.**

## **6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: QUAIS OS EFEITOS DE TOMAR LOSARTANA POTÁSSICA COM OUTROS REMÉDIOS?**

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, deve-se monitorar com cautela os níveis séricos do lítio, caso sais de lítio sejam administrados concomitantemente a 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.

## **7. QUAIS CUIDADOS DEVO TER AO USAR O LOSARTANA POTÁSSICA?**

### **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 oligodrômio 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, Losartana Potássica deverá ser descontinuado o mais rápido possível.

### **Hipersensibilidade**

Angioedema. Pacientes com histórico de angioedema (inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorados.

### **Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrólítico**

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 a terapia intensa com diuréticos, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômito. Essas situações devem ser corrigidas antes da administração de Losartana Potássica ou deve-se utilizar dose inicial mais baixa.

### **Desequilíbrio hidroeletrólítico**

Desequilíbrios hidroeletrólíticos 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. 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 Losartana Potássica e de agentes poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal que contenham potássio não é recomendado.

O uso concomitante de outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico pode levar à hipercalemia.

### **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.

### **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.

### **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.

### **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 deestenose 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.

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 lactase 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 Losartana Potássica 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.

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, oligoidrânio 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.

**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 Losartana Potássica 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 Losartana Potássica.

## **8. QUAL A AÇÃO DA SUBSTÂNCIA LOSARTANA POTÁSSICA?**

### **Resultados de Eficácia**

Em estudos clínicos, a administração de Losartana Potássica em dose única diária 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 ( $\geq 65$  anos) após 12 semanas de terapia.

Losartana potássica é igualmente eficaz em pacientes hipertensos de ambos os sexos e em pacientes hipertensos mais jovens ( $< 65$  anos) e mais velhos ( $\geq 65$  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 administrado concomitantemente com diuréticos tiazídicos na redução da pressão arterial são aproximadamente aditivos.

## **9. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacologia clínica**

Losartana potássica, o primeiro 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. 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  $^{14}\text{C}$ , 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 polieponentialmente, 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  $^{14}\text{C}$  em humanos, aproximadamente 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58%, nas fezes. Após uma dose intravenosa de losartana potássica marcada com  $^{14}\text{C}$  em humanos, aproximadamente 43% da radioatividade é recuperada na urina e 50%, nas fezes.

## **Farmacodinâmica**

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 da 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 de atividade da 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 AT<sub>1</sub>, 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 saudáveis, 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 ( $\geq 2$  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.

---