

 **Reações adversas:** Em estudos clínicos controlados de hipertensão, verificou-se que Aradois[®], em geral, é bem tolerado; os efeitos adversos foram em geral de natureza leve e transitória e não requereram a descontinuação do tratamento. A incidência geral de efeitos colaterais relatados com Aradois[®] foi comparável à do placebo.

Em estudos clínicos controlados de hipertensão essencial, tontura foi o único efeito adverso relatado como relacionado à medicação com incidência superior à do placebo, em 1% ou mais dos pacientes tratados com Aradois[®]. Além disso, efeitos ortostáticos relacionados à dose foram observados em menos de 1% dos pacientes. Raramente foi relatada erupção cutânea, embora a incidência em estudos clínicos controlados tenha sido menor do que a do placebo.

Nesses estudos clínicos duplo-cegos e controlados sobre hipertensão essencial, as seguintes experiências adversas relatadas com Aradois[®] ocorreram em 1% dos pacientes, independentemente da relação com a medicação:

Organismo em geral	Aradois [®] (n=2.085)	Placebo (n=535)
Dor abdominal	1,7	1,7
Astenia/Fadiga	3,8	3,9
Dor torácica	1,1	2,6
Edema/Inchaço	1,7	1,9
Cardiovascular		
Palpitação	1,0	0,4
Taquicardia	1,0	1,7
Digestivo		
Diarréia	1,9	1,9
Dispepsia	1,1	1,5
Náuseas	1,8	2,8
Musculoesquelético		
Dor lombar	1,6	1,1
Cãibras musculares	1,0	1,1
Nervoso/Psiquiátrico		
Tontura	4,1	2,4
Cefaléia	14,1	17,2
Insônia	1,1	0,7
Respiratório		
Tosse	3,1	2,6
Congestão nasal	1,3	1,1
Faringite	1,5	2,6
Distúrbios sinusais	1,0	1,3
Infecção no trato respiratório superior	6,5	5,6

Aradois[®] foi geralmente bem tolerado em estudos clínicos controlados sobre insuficiência cardíaca. Os efeitos adversos mais comuns relacionados à medicação foram tontura e hipotensão.

Aradois[®] foi geralmente bem tolerado em um estudo clínico que envolveu pacientes com hipertrofia ventricular esquerda. As reações adversas relacionadas à medicação mais comuns foram tontura, astenia/fadiga e vertigem.

No estudo LIFE, dentre os pacientes sem diabetes no período basal, a incidência de novos casos de diabetes mellitus com Aradois[®] foi mais baixa quando comparada àquela observada com o atenolol (242 pacientes versus 320 pacientes, respectivamente, $p < 0,001$). Como não foi incluído no estudo um

grupo com placebo, não se sabe se isso representa efeito benéfico de Aradois[®] ou reação adversa ao atenolol.

Aradois[®] foi geralmente bem tolerado em um estudo clínico controlado que envolveu pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria. As reações adversas relacionadas à medicação mais comuns foram astenia/fadiga, tontura, hipotensão e hipercalemia.

Após a comercialização do produto, foram relatados os seguintes efeitos adversos:

Hipersensibilidade: Reações anafiláticas, angioedema, incluindo edema de laringe e glote, com obstrução das vias aéreas e/ou edema de face, lábios, faringe e/ou língua, foram relatados raramente em pacientes tratados com losartana; alguns desses pacientes apresentaram anteriormente angioedema com outros medicamentos, entre eles os inibidores da ECA. Vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schoenlein, foi raramente relatada. **Gastrointestinais:** Anormalidades da função hepática, hepatite (relatada raramente).

Hematológico: Anemia.

Musculoesquelético: Mialgia.

Sistemas nervoso/psiquiátrico: Enxaqueca.

Respiratório: Tosse.

Pele: Urticária, prurido.



Posologia:

Aradois[®] pode ser administrado com ou sem alimentos.

Aradois[®] pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

Hipertensão:

A dose usual inicial e de manutenção é de 50 mg uma vez ao dia para a maioria dos pacientes. 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-se ser considerada uma dose inicial de 25 mg uma vez ao dia. Não há necessidade de ajuste posológico inicial para pacientes com insuficiência renal, inclusive aos pacientes sob diálise.

Deve ser considerada a utilização de uma dose mais baixa para pacientes com histórico de insuficiência hepática.

Redução do risco de morbidade cardiovascular em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda: A dose usual inicial de Aradois[®] é de 50 mg uma vez ao dia. Uma dose baixa de hidroclorotiazida deve ser adicionada e/ou a dose de Aradois[®] deve ser elevada para 100 mg uma vez ao dia, com base na resposta da pressão arterial.

Insuficiência cardíaca: A dose inicial de Aradois[®] 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 inicial é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada por 100 mg uma vez ao dia, com base na resposta da pressão arterial.

Aradois[®] pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos (por exemplo, diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio, alfa ou betabloqueadores e agentes de ação central) também com insulina e outros agentes hipoglicemiantes comumente utilizados (por exemplo: sulfoniluréias, glitazonas e inibidores da glicosidase).



Superdosagem:

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.

• **Pacientes idosos:** Veja o item "geriatria" em "Precauções e advertências".

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0121
Farm. Resp.: Dr. Dante Alarico Junior
CRF-SP n.º 5143

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade:
Vide cartucho/rótulo.

Aradois[®]
losartana potássica



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

• **Forma farmacêutica e apresentações:**
Comprimido revestido 25 mg. Caixa com 30 comprimidos.
Comprimido revestido 50 mg. Caixa com 30 e 60 comprimidos.
Comprimido revestido 100 mg. Caixa com 30 comprimidos.

• USO ADULTO

• Composição:

Comprimido revestido
Cada comprimido de 25 mg contém:
losartana potássica 25 mg
Excipientes: amidoglicato de sódio, lactose, celulose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, cloreto de metileno, etilcelulose, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio,

Cada comprimido de 50 mg contém:
losartana potássica 50 mg
Excipientes: amidoglicato de sódio, lactose, celulose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, etilcelulose, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

Cada comprimido de 100 mg contém:
losartana potássica 100 mg
Excipientes: amidoglicato de sódio, lactose, celulose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, etilcelulose, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.



INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• O seu médico lhe receitou Aradois[®] para tratar sua hipertensão (pressão alta) ou você tem uma doença conhecida como insuficiência cardíaca (enfraquecimento do coração). Em pacientes com pressão alta e hipertrofia ventricular esquerda, Aradois[®] reduziu o risco de derrame (acidente vascular cerebral) e de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) e ajudou esses pacientes a viverem mais.

Seu médico também pode ter receitado Aradois[®] porque você tem diabetes tipo 2 e proteinúria; nesse caso, Aradois[®] pode retardar a piora da doença renal.

• Mantenha Aradois[®] em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize medicamentos com a validade vencida.

• **Gravidez:** - *Primeiro trimestre:* Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. - *Segundo e Terceiro trimestres:* Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe seu médico a

BiOLAB

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP
CEP 06767-220 SAC 0800 11 1559
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

EE 021628 C2

ocorrência de gravidez na vigência do tratamento com **Aradois**® ou após seu término. Informe ao médico se está amamentando.

•Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento com **Aradois**®.

•Não interrompa o tratamento com **Aradois**® sem o conhecimento do seu médico. A doença e/ou seus sintomas poderão retornar.

•Alguns pacientes podem apresentar tontura, fadiga, aturdimento, exantema ou urticária. Seu médico tem uma lista mais completa dos efeitos adversos. Informe ao seu médico imediatamente se você apresentar esses sintomas ou outros sintomas incomuns.

Alguns pacientes, especialmente pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, também podem apresentar aumento dos níveis de potássio no sangue. Informe ao seu médico se você apresentar doença renal e diabetes tipo 2 e proteinúria e/ou estiver tomando suplementos de potássio, medicamentos poupadores de potássio ou substitutos do sal da dieta que contêm potássio.

Se apresentar uma reação alérgica com inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou da língua que possa dificultar sua respiração ou capacidade de engolir, pare de tomar **Aradois**® e procure seu médico imediatamente.

•**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

•**Contra-indicações:** **Aradois**® não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

•**Precauções:** Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que esteja apresentando ou tenha apresentado e sobre quaisquer tipos de alergias. Informe ao seu médico se tiver apresentado recentemente episódios de vômito ou diarreia excessivos. É muito importante informar problemas dos rins ou fígado.

•Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento com **Aradois**®.

•**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**



INFORMAÇÕES TÉCNICAS

•**Características:** **Aradois**®, o primeiro de uma nova classe de agentes para o tratamento de hipertensão e da insuficiência cardíaca, é um antagonista de receptor (tipo AT1) e da angiotensina II. **Aradois**® 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.

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 AT1 encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo liso vascular, glândulas adrenais, rins e coração) e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação da aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação de células musculares lisas. Foi identificado um segundo receptor da angiotensina II subtipo AT2, cuja 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 AT1. *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, independentemente da fonte ou via de síntese. Diferentemente de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não apresenta efeitos agonistas.

A losartana liga-se seletivamente ao receptor AT1 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. Conseqüentemente, os efeitos não relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT1, como a potencialização dos efeitos mediados pela bradicinina ou o desenvolvimento de edema (losartana: 1,7%; placebo: 1,9%), não estão associados a 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 seu metabólito ativo apresentam taxa de ligação a proteínas plasmáticas > 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 são convertidos ao seu metabólito ativo. Após a administração intravenosa ou oral de losartana potássica marcada com ¹⁴C, 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 de seu metabólito ativo é de aproximadamente 600 ml/min e 50 ml/min, respectivamente. A depuração renal da losartana e de seu metabólito ativo é 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 de 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 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 dose oral de losartana potássica marcada com ¹⁴C em humanos, aproximadamente 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58%, nas fezes. Após dose intravenosa de losartana potássica marcada com ¹⁴C em humanos, aproximadamente 43% da radioatividade é recuperada na urina e 50%, nas fezes.

📌 **Indicações:** **Aradois**® é indicado para o tratamento da hipertensão. **Aradois**® é indicado para o tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com inibidor da ECA, não é mais considerado adequado.

Não é recomendada a troca do tratamento para **Aradois**® em pacientes com insuficiência cardíaca que estejam estabilizados com inibidores da ECA. Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda: **Aradois**® é indicado para reduzir o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular avaliado pela 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: **Aradois**® é indicado para retardar a progressão da doença renal avaliada pela 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.

🚫 **Contra-indicações:** **Aradois**® é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

⚠️ **Precauções e advertências: Gerais – Hipersensibilidade:** Angiodema. Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrólítico. Em pacientes que apresentam depleção de volume intravascular (por exemplo, aqueles que são tratados com altas doses de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática. Essas condições devem ser corrigidas antes da administração de **Aradois**®, ou deve-se utilizar dose inicial mais baixa (ver posologia e administração). Desequilíbrios eletrolíticos 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 proteinúria, a incidência de hipercalemia foi mais alta no grupo tratado com **Aradois**® quando comparado ao grupo placebo; entretanto, poucos pacientes descontinuíaram o tratamento em razão de hipercalemia.

Insuficiência hepática: Com base nos dados de farmacocinética que demonstram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana em pacientes com cirrose, deve-se considerar doses mais baixas para pacientes com histórico de insuficiência hepática.

Insuficiência renal: Como conseqüência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas, em indivíduos susceptíveis alterações na função renal, inclusive insuficiência renal; essas alterações podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento. Outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina podem aumentar as taxas de uréia sangüínea e de creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria bilateral ou estenose da artéria de rim único. Foram relatados efeitos similares com **Aradois**®, essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Insuficiência cardíaca: uso concomitante de **Aradois**® e inibidores da ECA não foi adequadamente estudado.

Raça: Com base no estudo LIFE os benefícios de losartana potássica na morbidade e mortalidade cardiovascular comparados aos de atenolol não se aplicam a pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora os dois esquemas terapêuticos reduzam efetivamente a pressão arterial em pacientes negros. Na população total do estudo LIFE (n=9.193), o tratamento com losartana potássica, comparado ao atenolol reduziu em 13% (p=0,021) o risco de desfecho primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Nesse estudo losartana potássica, reduziu o risco de morbidade cardiovascular comparado ao atenolol em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, que não eram negros (n=8.660) conforme avaliado pelo desfecho primário composto (incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio) (p=0,003). Nesse estudo,

entretanto, o risco de os pacientes negros que receberam atenolol apresentarem o desfecho primário composto foi menor quando comparado ao risco daqueles que receberam losartana potássica, (p=0,03). No subgrupo de pacientes negros (n=533; 6% dos pacientes do estudo LIFE), ocorreram 29 desfechos primários entre 263 pacientes que receberam atenolol (11%, 25,9 por 1.000 pacientes/ano e 46), entre os 270 pacientes que receberam losartana potássica (17%, 41,8 por 1.000 pacientes/ano).

Gravidez: Primeiro trimestre: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Segundo e terceiro trimestres:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Quando utilizados durante o segundo e o terceiro trimestre da gravidez, os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e até morte do feto em desenvolvimento. Quando houver confirmação da gravidez, o tratamento com **Aradois**® deve ser suspenso o mais rapidamente possível. Embora não haja experiência com a utilização de **Aradois**® em mulheres grávidas, estudos realizados com losartana potássica em animais demonstram danos e morte do feto e do recém-nascido, acredita-se que isto 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 **Aradois**® for administrado durante o segundo ou o terceiro trimestre da gravidez.

Lactação: Não se sabe se losartana é excretada no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e por causa do potencial de efeitos adversos para o lactente, deve-se optar por suspender a amamentação ou o tratamento com **Aradois**® levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Pediatria: A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas.

Geriatría: Nos estudos clínicos, não houve diferença relacionada à idade nos perfis de eficácia e segurança de losartana.

🔄 **Interações medicamentosas:** Em estudos clínicos realizados com hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital, cetoconazol e eritromicina não foram identificados interações medicamentosas de importância clínica. Houve relatos de redução dos níveis do metabólito ativo pela rifampicina e pelo fluconazol. Não foram avaliadas as conseqüências clínicas dessas interações. A exemplo do que ocorre com outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio pode resultar em aumento do potássio sérico. O efeito anti-hipertensivo da losartana, a exemplo do que ocorre com os outros anti-hipertensivos, pode ser atenuado pelo antiinflamatório não esteróide, a adometacina.

• **Interferência em exames laboratoriais:** Em estudos clínicos controlados sobre hipertensão essencial, alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais-padrão foram raramente associadas com a administração de **Aradois**®. Hipercalemia (potássio sérico > 5,5 mEq/L) ocorreu em 1,5% dos pacientes nos estudos clínicos sobre hipertensão. Em um estudo clínico conduzido em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, 9,9% dos pacientes tratados com **Aradois**® e 3,4% dos pacientes que receberam placebo desenvolveram hipercalemia. Raramente ocorrem aumentos de ATL que, em geral, desaparecem com a descontinuação do tratamento.