

COZAAR® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

(Losartán Potásico)

COZAAR® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

(Losartán Potásico)

I. CLASE TERAPÉUTICA

COZAAR (losartán potásico), el primero de una nueva clase de medicamentos para tratar la hipertensión arterial, es un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT₁). COZAAR también proporciona reducción del riesgo combinado de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria.

II. INDICACIONES**Hipertensión**

COZAAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada.

Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

COZAAR está indicado para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, medida por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver RAZA).

Protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria

COZAAR está indicado para retardar la progresión de enfermedad renal, medido mediante la reducción de la incidencia combinada de duplicación de la creatinina sérica, la enfermedad renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante renal) o muerte y para reducir la proteinuria.

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

COZAAR se puede administrar con o sin alimentos.

COZAAR se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

Hipertensión

La dosificación inicial y de mantenimiento usual para la mayoría de los pacientes es de 50 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza tres a seis semanas después de iniciar el tratamiento. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día.

En los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) se debe considerar una dosificación inicial de 25 mg una vez al día (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

No es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación en pacientes de edad avanzada o con deterioro renal, incluyendo los que están en diálisis. Se debe considerar una dosificación más baja en pacientes con antecedentes de deterioro hepático (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

La dosificación inicial usual es de 50 mg de COZAAR una vez al día. Se debe añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o aumentar la dosis de COZAAR a 100 mg una vez al día según sea la respuesta de la presión arterial.

Protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria

La dosis usual de inicio es de 50 mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada a 100 mg una vez al día, basado en la respuesta sobre la presión arterial. COZAAR puede ser administrada con otros agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos, antagonistas de los canales de calcio, alfa o betabloqueadores y agentes de acción central), así como con insulina y otros agentes hipoglicemiantes usualmente empleados (por ejemplo, sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

IV. CONTRAINDICACIONES

COZAAR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Insuficiencia cardíaca severa, colestasis biliar, aldosteronismo primario, embarazo y lactancia.

COZAAR no debe administrarse con aliskiren en pacientes con diabetes (ver INTERACCIONES)

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**Toxicidad Fetal**

El uso de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los potenciales efectos adversos neonatales se encuentran hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, descontinúe COZAAR tan pronto como sea posible (ver EMBARAZO).

Hipersensibilidad: Angioedema. (ver EFECTOS ADVERSOS)

Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico

Después de recibir el tratamiento con el medicamento puede ocurrir hipotensión ortostática.

Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Se deben corregir esos trastornos antes de administrar COZAAR y se debe utilizar una dosificación menor (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Comúnmente se observan desequilibrios de los electrolitos en pacientes con alteración renal, con o sin diabetes, y deben ser tratados. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue mayor en el grupo tratado con COZAAR en comparación con el grupo tomando placebo; sin embargo, pocos pacientes discontinuaron la terapia debido a la hipercalemia (ver EFECTOS ADVERSOS y *Hallazgos De Pruebas De Laboratorio*).

Se debe utilizar una dosis menor del producto en pacientes con hipercalemia. Deberá realizarse monitoreo frecuente de los niveles de potasio sérico a pacientes con tratamiento a base de suplemento de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y otros productos que contengan potasio.

Deterioro de la Función Hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se debe considerar una dosis menor del producto en aquellos pacientes con insuficiencia o alteraciones hepáticas moderadas o graves.

Deterioro de la Función Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en individuos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal; estos cambios pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón único. Se han reportado efectos similares con COZAAR, estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Lactosa

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

VI. EMBARAZO

El uso de COZAAR no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). El uso de COZAAR está contraindicado durante el 2^{do} y 3^{er} trimestre del embarazo (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños y la muerte al feto. Cuando se detecta el embarazo, descontinúe COZAAR tan pronto como sea posible.

Aunque no hay experiencia con el uso de COZAAR en las mujeres embarazadas, los estudios en animales con losartán potásico han demostrado lesiones y muerte fetal y neonatal, cuyo mecanismo se considera que está mediado farmacológicamente a través de los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En los humanos, la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, comienza en el segundo trimestre; por lo tanto, el riesgo para el feto aumenta si COZAAR se administra durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

El uso de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los potenciales efectos adversos neonatales se encuentran hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, descontinúe COZAAR tan pronto como sea posible.

Estos resultados adversos usualmente se asocian con el uso de estas drogas en el segundo y tercer trimestres del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso de

antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido drogas que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, informar a la madre del potencial riesgo para el feto. Realizar exámenes seriales de ultrasonido para evaluar el ambiente intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe COZAAR, salvo que esté considerado como salva-vida para la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas, basadas en la semana del embarazo. Las pacientes y los médicos deben estar conscientes, sin embargo, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido daños irreversibles. Observe con cuidado a los lactantes con antecedentes de exposición en útero a COZAAR para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

VII. MADRES LACTANTES

Debido a que no existe información disponible sobre el uso de COZAAR durante la lactancia, COZAAR no está recomendado y son preferibles tratamientos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante el periodo de lactancia, especialmente mientras se está lactando a un bebé recién nacido o prematuro.

VIII. USO PEDIÁTRICO

No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños.

Los recién nacidos con antecedentes de exposición en el útero a COZAAR:

Si se produce oliguria o hipotensión, dirija la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Transfusiones de Intercambio o diálisis pueden ser requeridas como un medio para revertir la hipotensión y/o la sustitución de la función renal desordenada.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia relacionada con la edad en la eficacia o la seguridad de losartán.

X. RAZA

Con base en el estudio LIFE (por sus siglas en inglés, Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) los beneficios de COZAAR comparado con atenolol en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda no se observaron en pacientes de raza negra, aun cuando ambos tratamientos redujeron eficazmente la presión arterial en los pacientes de raza negra. En toda la población del estudio LIFE (n=9193), comparado con atenolol, el tratamiento con COZAAR proporcionó una reducción de riesgo de 13.0% (p=0.021) en los pacientes que alcanzaron el objetivo primario compuesto combinado de incidencia de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio. En este estudio, comparado con atenolol, COZAAR disminuyó la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en todos los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda de raza no negra (n=8660) de acuerdo al objetivo primario combinado de incidencia de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio (p=0.003). En este estudio, sin embargo, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tenían un riesgo bajo de presentar algún evento del objetivo primario compuesto que los mismos pacientes tratados con COZAAR (p=0.03). En el subgrupo de pacientes de raza negra (n=533, 6% de los pacientes del estudio LIFE), ocurrieron 29 eventos del objetivo primario en los 263 pacientes con

atenolol (11%, 25.9 por 1000 años-paciente) y 46 en los 270 pacientes tratados con COZAAR (17%, 41.8 por 1000 años-paciente).

XI. INTERACCIONES

No se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Se ha reportado que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. Las consecuencias clínicas de estas interacciones no han sido evaluadas.

Como con otros medicamentos que bloquean a la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con diuréticos retenedores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), los suplementos de potasio, o sustitutos de sal que contienen potasio pueden llevar al aumento del potasio en el suero.

Así como con otros medicamentos que afectan la excreción del sodio, la excreción de litio puede reducirse. Por lo tanto, los niveles de litio deben monitorearse cuidadosamente si se coadministran sales de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Inhibidores de la COX - 2) pueden reducir el efecto de los diuréticos entre otros fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II o inhibidores de la ECA pueden ser atenuados por los AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la COX – 2.

En algunos pacientes con función renal comprometida (e.g. pacientes de edad avanzada o pacientes con depleción de volumen, incluyendo aquellos en terapia diurética) que están siendo tratados con agentes anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, la co-administración con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o con inhibidores de la ECA puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución en pacientes con función renal comprometida.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskiren está asociado con incremento de los riesgos de hipotensión, síncope, hipercalemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) comparado con la monoterapia. Realizar un monitoreo estrecho de la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes que estén tomando COZAAR y otros agentes que afecten el RAAS. No administrar de forma concomitante aliskiren con COZAAR en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskiren con COZAAR en pacientes con deterioro renal (GFR<60 mL/min).

XII. EFECTOS ADVERSOS

COZAAR ha sido generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados en pacientes hipertensos. Usualmente los efectos adversos han sido leves y pasajeros y no han hecho necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos adversos reportados con COZAAR fue similar a la observada con un placebo.

En los estudios clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto colateral reportado como relacionado con el medicamento, el cual ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en 1% o más en los pacientes tratados con COZAAR. Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos del 1%

de los pacientes. Raramente se reportaron casos de erupción cutánea, aunque en los estudios clínicos controlados su incidencia fue menor que con el placebo.

En esos estudios clínicos controlados por el método doble ciego en pacientes con hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con COZAAR, relacionadas o no con el medicamento:

	COZAAR (n=2085)	Placebo (n=535)
<i>Generales</i>		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor en el pecho	1.1	2.6
Edema/hinchazón	1.7	1.9
<i>Cardiovasculares</i>		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
<i>Aparato digestivo</i>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náusea	1.8	2.8
<i>Musculoesqueléticas</i>		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
<i>Neurológicas/psíquicas</i>		
Mareo	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
<i>Aparato respiratorio</i>		
Tos	3.1	2.6
Congestión nasal	1.3	1.1
Faringitis	1.5	2.6
Trastorno sinusal	1.0	1.3
Infección de las vías respiratorias superiores	6.5	5.6

COZAAR fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Los efectos adversos más comunes relacionados con el medicamento fueron mareo, astenia/fatiga y vértigo.

En el estudio LIFE, en los pacientes que al inicio no tenían diabetes, hubo una baja incidencia de inicio de diabetes mellitus en el grupo con COZAAR comparado con el grupo con atenolol (242 contra 320 pacientes, respectivamente, $p < 0.001$). Debido a que en este estudio no hubo un grupo con placebo, no se puede determinar si esto representa un efecto benéfico de COZAAR o un efecto colateral del atenolol.

COZAAR fue generalmente bien tolerado en el estudio clínico controlado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria. Los principales efectos adversos relacionados con el medicamento fueron astenia/fatiga, mareo, hipotensión e hipercalemia (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico).

Posterior a la salida del producto al mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

Hipersensibilidad: Reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo edema de la laringe y glotis, que causa obstrucción de la vía aérea y/o edema facial, de los labios, de la faringe y/o de la lengua han sido reportados raramente en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema previamente con otros medicamentos, incluyendo inhibidores ECA. Raramente se ha reportado vasculitis, incluyendo púrpura de Henoch-Schoenlein púrpura.

Gastrointestinales: Hepatitis (reportada raramente), anomalías en la función hepática, vómito.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: malestar

Hematológicas: Anemia, trombocitopenia (reportada raramente).

Musculoesqueléticas: Mialgia, artralgia.

Neurológicas/Psíquicas: Migraña, disgeusia.

Sistema reproductor y trastornos mamarios: *Disfunción eréctil/impotencia.*

Respiratorias: Tos.

Piel: Urticaria, prurito, eritrodermia, fotosensibilidad.

XII.a. Hallazgos De Pruebas De Laboratorio

En ensayos clínicos controlados para la hipertensión esencial, los cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar raramente se asociaron con la administración de COZAAR. Ocurrió hiperpotasemia (potasio sérico >5.5 mEq/L) en 1.5% de los pacientes en los estudios clínicos de hipertensión. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, 9.9% de los pacientes tratados con COZAAR y 3.4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hipercalemia (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico). Hubo casos infrecuentes de aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT), que generalmente cesaron al suspender el tratamiento.

XIII. SOBREDOSIS

Los datos relativos a la sobredosis en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación serían hipotensión y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si ocurre hipotensión sintomática, se debe establecer tratamiento de soporte.

Ni losartán ni su metabolito activo se pueden extraer por hemodiálisis.

XIV. INFORMACIÓN LOCAL

COZAAR 50mg Tabletas Recubiertas, E.F. 29.000/16

COZAAR 100mg Tabletas Recubiertas, E.F. 32.396/09



RIF. J-30623432-2