

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

COZAAREX®

Losartán potásico 12,5 mg - 50 mg - 100 mg

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido de 12,5 mg contiene: **Losartán potásico 12,50 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 26,25 mg; Lactosa hidratada 25,25 mg; Almidón pregelatinizado NF 1551 10,48 mg; Estearato de magnesio 0,52 mg; Hidroxipropilcelulosa 0,90 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 0,90 mg; Dióxido de titanio 0,435 mg; Índigo carmín laca alumínica 0,015 mg; Cera carnauba 0,05 mg

Cada comprimido de 50 mg contiene: **Losartán potásico 50 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 52,5 mg; Lactosa hidratada 25,5 mg; Almidón pregelatinizado 1500 20,95 mg; Estearato de magnesio 1,05 mg; Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica) 1,80 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 1,80 mg; Dióxido de titanio 0,90 mg; Cera carnauba 0,05 mg

Cada comprimido de 100 mg contiene: **Losartán potásico 100 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 105 mg; Lactosa hidratada 51,0 mg; Almidón pregelatinizado 1500 41,9 mg; Estearato de magnesio 2,10 mg; Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica) 3,60 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,60 mg; Dióxido de titanio 1,80 mg; Cera carnauba 0,05 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

COZAAREX (losartán potásico), el primero de una nueva clase de agentes para el tratamiento de la hipertensión, es un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT₁). COZAAREX también proporciona una reducción en el riesgo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y protección renal para los pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria.

Según el Código ATC se encuadra como: C09C - Medicamentos activos sobre el Sistema renina-angiotensina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un importante factor determinante en la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une a los receptores AT₁ existentes en muchos tejidos (por ejemplo, músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones, y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT₂, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.

El losartán es un compuesto sintético potente, activo por vía oral. Los bioensayos de unión y farmacológicos han mostrado que se une selectivamente al receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones de importancia fisiológica de la angiotensina II, independientemente del origen o de la

vía de síntesis de ésta. En contraste con algunos péptidos antagonistas de la angiotensina II, el losartán no tiene ningún efecto agonista.

El losartán se une selectivamente a los receptores AT1, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, el losartán no inhibe la ECA (quinasa II), la enzima que degrada la bradiquinina. En consecuencia, el losartán no tiene efectos que no estén directamente relacionados con el bloqueo de los receptores AT1, como la potenciación de los efectos mediados por la bradiquinina o la generación de edema (losartán 1,7%, placebo 1,9%).

Farmacocinética

Absorción

Seguido a la administración oral, el losartán es bien absorbido y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente 33%. Las concentraciones medias máximas del losartán y su metabolito activo son alcanzadas en 1 hora y 3-4 horas, respectivamente. No hubo efectos clínicos significativos en el perfil de concentraciones plasmáticas de losartán cuando se administró la droga con una comida estándar.

Distribución

Tanto el losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en un $\geq 99\%$. El volumen de distribución del losartán es de 34 litros. Estudios en ratas indican que el losartán atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica, si es que lo hace.

Metabolismo

Aproximadamente el 14% de una dosis de losartán administrada oralmente o intravenosamente es convertida a su metabolito activo. Seguido a la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con C^{14} , la radioactividad circulante en plasma es primariamente atribuida al losartán y su metabolito activo. Se vio una conversión mínima del losartán a su metabolito activo en aproximadamente el uno por ciento de los individuos estudiados.

Adicionalmente al metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, incluyendo dos metabolitos mayores formados por la hidroxilación de la cadena lateral butílica y un metabolito menor, el N-2 tetratazoglucurónido.

Eliminación

Los aclaramientos plasmáticos del losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 600 ml/min y 50 ml/min, respectivamente. Los aclaramientos renales de losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 74 ml/min y 26 ml/min, respectivamente. Cuando el losartán es administrado oralmente, aproximadamente el 4% de la dosis es excretada sin cambios en la orina, y aproximadamente el 6% de la dosis es excretada en la orina como metabolito activo. La farmacocinética del losartán y su metabolito activo son lineales con el aumento de las dosis orales de losartán potásico hasta 200 mg.

Seguido a la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo declinan poli exponencialmente con una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante una dosis diaria con 100 mg, ni el losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en plasma.

La excreción biliar y urinaria contribuye a la eliminación del losartán y sus metabolitos. Seguido a un dosis oral de losartán marcado con C¹⁴ en hombres, aproximadamente el 35% de la radioactividad es recuperada en la orina y 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de losartán marcado con C¹⁴ en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

INDICACIONES

Hipertensión

COZAAREX está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede ser administrado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Reducción en el Riesgo de Morbilidad Cardiovascular y Mortalidad en Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda

COZAAREX está indicado para reducir el riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad medida según 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 Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria

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

Insuficiencia Cardíaca

COZAAREX está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) no continúe siendo adecuado por incompatibilidad (especialmente tos), o contraindicación. No se recomienda cambiar a COZAAREX a los pacientes con insuficiencia cardíaca que hayan sido estabilizados con inhibidores de la ECA.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

COZAAREX puede ser administrado con o sin alimentos.

COZAAREX puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Hipertensión

La dosificación inicial y de mantenimiento habitual 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Reducción en el Riesgo de Morbilidad Cardiovascular y Mortalidad en Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda

La dosis inicial habitual es de 50 mg de COZAAREX una vez al día. Considerando la respuesta sobre la presión sanguínea, puede agregarse una dosis baja de hidroclorotiazida y/o se puede incrementar la dosis de COZAAREX a 100 mg una vez al día.

Protección Renal en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria

La dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 100 mg una vez al día, en base a la respuesta de la presión arterial. COZAAREX puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (por ej. diuréticos, bloqueantes de los canales cálcicos, alfa o betabloqueantes y agentes de acción central) como así también con insulina y otros agentes hipoglucemiantes comúnmente utilizados (por ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Insuficiencia Cardíaca

La dosis inicial de COZAAREX en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12.5 mg una vez al día. La dosis debe ser generalmente titulada a intervalos semanales (es decir, 12.5 mg por día, 25 mg por día, 50 mg por día, 100 mg por día, hasta una dosis máxima de 150 mg una vez al día) según lo tolerado por el paciente. Sin embargo, el médico debe considerar que COZAAREX está disponible a concentraciones de 50 y 100 mg solamente. Aunque el comprimido de 50 mg es ranurado, no se debe dividir para lograr una dosis más baja.

CONTRAINDICACIONES

COZAAREX está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

COZAAREX no debe ser administrado junto con aliskiren en pacientes con diabetes (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad fetal

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce una reducción en la función renal fetal y un incremento en la morbilidad y mortalidad tanto fetal como neonatal. La presencia de

oligohidramnios puede asociarse a hipoplasia pulmonar y a deformaciones esqueléticas en el feto. Las potenciales reacciones adversas neonatales incluyen: hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. En caso de embarazo, discontinuar inmediatamente el uso de COZAAREX. Ver EMBARAZO.

Hipersensibilidad: Angioedema. (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico

Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Estas condiciones deben corregirse antes de administrar COZAAREX, o se debe utilizar una dosificación inicial menor (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con deterioro renal, con o sin diabetes, y deben ser contemplados. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperpotasemia fue superior en el grupo tratado con COZAAREX respecto al grupo placebo; sin embargo, pocos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hiperpotasemia (ver REACCIONES ADVERSAS y *Pruebas de Laboratorio*).

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hiperpotasemia (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Deterioro de la Función Hepática

En base a los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, *Farmacocinética*).

Deterioro de la Función Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han informado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal en individuos susceptibles; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del 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 de la arteria de un riñón solitario. Se han reportado efectos similares con COZAAREX, estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento.

EMBARAZO

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender la administración de COZAAREX lo más pronto posible.

Aunque no hay experiencia con el uso de COZAAREX en mujeres embarazadas, los estudios con losartán potásico en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales, que al parecer son mediadas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre; por lo que el riesgo para el feto aumenta si COZAAREX se administra durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo.

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce una reducción en la función renal fetal y un incremento en la morbilidad y mortalidad tanto fetal como neonatal. La presencia de oligohidramnios puede asociarse a hipoplasia pulmonar y a deformaciones esqueléticas en el feto. Las potenciales reacciones adversas neonatales incluyen: hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. En caso de embarazo, discontinuar inmediatamente el uso de COZAAREX.

Estos resultados adversos usualmente están asociados al uso de estos fármacos durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan las anomalías fetales tras la exposición al uso del antihipertensivo durante el primer trimestre no distinguieron drogas que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. Un apropiado control de la hipertensión de la madre durante el embarazo es importante para optimizar resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no se encuentre disponible una terapia alternativa apropiada al uso de drogas que afectan al sistema renina-angiotensina para un paciente particular, deberá advertir a la madre sobre el riesgo potencial para el feto. Deberá realizarse exámenes de ultrasonido seriados para evaluar el ambiente intra-amniótico. Si se observa la presencia de oligohidramnios, discontinuar COZAAREX, a menos que su uso sea considerado imprescindible para la vida de la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas según la semana de embarazo. Tanto los pacientes como los médicos deberán ser advertidos de que la presencia de oligohidramnios puede no observarse hasta después de que el feto haya sufrido un daño irreversible. Se recomienda la estrecha observación de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia en niños con un historial de exposición *in utero* a COZAAREX.

MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

No se sabe si losartán es excretado en la leche materna. Como muchos medicamentos sí son excretados por esa vía, y debido al riesgo de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

USO PEDIÁTRICO

Neonatos con historial de exposición *in utero* a COZAAREX:

Si se presenta oliguria o hipotensión, deberá brindarse soporte a la perfusión renal y a recuperar la presión arterial. Puede requerirse transfusiones de intercambio o diálisis para revertir la hipotensión y/o soportar el trastorno de la función renal.

Los efectos antihipertensivos de COZAAREX han sido establecidos en pacientes pediátricos hipertensos en un rango de un mes y 16 años de edad. El uso de COZAAREX en este grupo etario es soportado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de COZAAREX en pacientes adultos y pediátricos y por la literatura en pacientes pediátricos.

La farmacocinética de losartán ha sido investigada en 50 pacientes pediátricos hipertensivos en un rango de mayores a un mes y menores a 16 años de edad siguiendo la administración oral una vez al día de aproximadamente 0,54 a 0,77 mg/kg de losartán (dosis medias). El metabolito activo está formado por losartán en todos los grupos etarios. La farmacocinética de losartán y sus metabolitos activos son en general similares entre los grupos etarios estudiados y consistentes con los datos históricos de farmacocinética en adultos.

En un estudio clínico llevado a cabo en 177 pacientes pediátricos hipertensivos entre 6 y 16 años de edad, pacientes con un peso ≥ 20 kg a < 50 kg recibieron 2,5, 25 o 50 mg de losartán diariamente y pacientes de peso ≥ 50 kg recibieron 5, 50, o 100 mg diarios de losartán. La administración de losartán una vez al día disminuyó la presión mínima de manera dosis dependiente. La respuesta a la dosis de losartán se observó a lo largo de todos los subgrupos (por ej. edad, estadio de la clasificación de Tanner, género, raza). Sin embargo, las dosis mínimas estudiadas, 2,5 mg y 5 mg, correspondientes a un promedio diario de dosis de 0,07 mg/kg, no aparentan ofrecer eficacia antihipertensiva consistente. En este estudio, COZAAREX fue generalmente bien tolerado.

En pacientes que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día, en pacientes de ≥ 20 a < 50 kg. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 50 mg una vez al día. En pacientes de ≥ 50 kg, la dosis inicial es de 50 mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 100 mg una vez al día. Sin embargo, el médico debe considerar que COZAAREX está disponible a concentraciones de 50 y 100 mg solamente. Aunque el comprimido de 50 mg es ranurado, no se debe dividir para lograr una dosis más baja.

En pacientes pediátricos que se encuentran con volumen intravascular agotado, estas condiciones deberían ser corregidas antes de la administración de COZAAREX.

El perfil de experiencia adversa en pacientes pediátricos es similar al observado en pacientes adultos.

Como no hay datos disponibles, COZAAREX no está recomendado en niños con tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1.73 m², con insuficiencia hepática o neonatos.

EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

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

RAZA

Basados en el estudio LIFE (Estudio de Intervención con Losartán para la Reducción del Riesgo Cardiovascular en Hipertensión), los beneficios de COZAAREX sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad en comparación con atenolol no son aplicables a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes de tratamiento redujeron con efectividad la presión arterial en pacientes negros. En el conjunto de la población incluida en el estudio LIFE (n=9193), el tratamiento con COZAAREX resultó en una reducción del 13,0% de riesgo (p=0,021) comparado con atenolol en pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto, combinando la incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, COZAAREX disminuyó el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular comparado con atenolol en

pacientes que no fueran de raza negra, pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (n=8660) valorados mediante el punto final primario de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (p=0,003). Sin embargo, en este estudio, los pacientes de raza negra tratados con atenolol, mostraron un riesgo menor de experimentar el punto final primario compuesto, comparado a los pacientes negros tratados con COZAAREX (p=0,03). En el subgrupo de pacientes de raza negra (n=533; 6% de los pacientes del estudio LIFE), hubo 29 puntos finales primarios sobre 263 pacientes con atenolol (11%, 25,9 por mil pacientes/año), y 46 puntos finales primarios sobre 270 pacientes (17%, 41,8 por mil pacientes/año) con COZAAREX.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En estudios clínicos farmacocinéticos, no se ha identificado ninguna interacción de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Ha habido informes acerca de que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que con otras drogas que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos potásicos, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico (p. ej., productos que contienen trimetoprima) pueden conducir a aumentos en el potasio sérico.

Como con otras drogas que afectan la excreción de sodio, la excreción de litio puede ser reducida. Por consiguiente, los niveles séricos de litio deben ser monitoreados cuidadosamente si sales de litio son co-administradas con antagonistas del receptor de angiotensina II.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) puede estar atenuado por los AINEs, incluyendo los inhibidores de la COX-2.

En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej. pacientes de edad avanzada o pacientes con depleción del volumen circulante, incluidos aquellos en una terapia diurética) que estén siendo tratados con antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, la administración concomitante con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la ECA puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Estos efectos habitualmente son 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 bloqueantes de receptores de angiotensina, inhibidores ECA o aliskiren se asocia con una mayor riesgo de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con la monoterapia. Debe monitorearse la presión sanguínea, función renal y electrolitos cuidadosamente en pacientes tratados con COZAAREX y otros agentes que afecten el RAAS. No se debe co-administrar aliskiren junto con

COZAAREX en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con COZAAREX en pacientes con deficiencia renal (TFG <60 ml/min).

El jugo de pomelo contiene componentes que inhiben a las enzimas CYP 450 y podrían disminuir la concentración del metabolito activo de COZAAREX lo cual podría reducir el efecto terapéutico.

El consumo de jugo de pomelo debería ser evitado mientras se está tomando COZAAREX.

REACCIONES ADVERSAS

COZAAREX ha sido generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados en hipertensión; habitualmente, las reacciones adversas han sido leves y transitorias y no requirieron la discontinuación del tratamiento. La incidencia global de reacciones adversas reportadas con COZAAREX fue similar a la observada con placebo.

En los estudios clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto colateral informado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con COZAAREX. Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos del 1% de los pacientes. Hubo casos excepcionales de erupción cutánea, aunque en los ensayos clínicos controlados su incidencia fue menor que con placebo.

En estos estudios doble ciego, controlados, en hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con COZAAREX en $\geq 1\%$ de los pacientes, independientemente de la relación causal con la droga:

	COZAAREX (n=2085)	Placebo (n=535)
<i>Generales</i>		
Dolor abdominal	1,7	1,7
Astenia/fatiga	3,8	3,9
Dolor torácico	1,1	2,6
Edema/tumefacción	1,7	1,9
<i>Cardiovasculares</i>		
Palpitaciones	1,0	0,4
Taquicardia	1,0	1,7
<i>Digestivas</i>		
Diarrea	1,9	1,9
Dispepsia	1,1	1,5
Náuseas	1,8	2,8
<i>Musculoesqueléticas</i>		
Dolor de espalda	1,6	1,1
Calambres musculares	1,0	1,1

<i>Nerviosas/Psiquiátricas</i>		
Mareos	4,1	2,4
Cefalea	14,1	17,2
Insomnio	1,1	0,7
<i>Respiratorias</i>		
Tos	3,1	2,6
Congestión nasal	1,3	1,1
Faringitis	1,5	2,6
Sinusitis	1,0	1,3
Infección respiratoria alta	6,5	5,6

COZAAREX ha demostrado ser generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

En el estudio LIFE, sobre pacientes no diabéticos al inicio, hubo una menor incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus con COZAAREX comparado con atenolol (242 pacientes versus 320 pacientes respectivamente, $p < 0,001$). Debido a que no hubo ningún grupo placebo incluido en este estudio, no se sabe si esto representa un efecto beneficioso de COZAAREX o un efecto adverso de atenolol.

COZAAREX fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron astenia/fatiga, mareos, hipotensión e hiperpotasemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico).

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales con la experiencia post-comercialización:

Hipersensibilidad: Se han reportado ocasionalmente en pacientes tratados con losartán reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo tumefacción de laringe y glotis causando obstrucción de las vías aéreas y/o edema de cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otras drogas, incluyendo inhibidores de la ECA. Rara vez, se ha reportado, vasculitis, incluyendo la púrpura de Schoenlein-Henoch.

Gastrointestinales: Hepatitis (reportada ocasionalmente), anormalidades de la función hepática, vómitos.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración de la droga: malestar.

Hematológicas: Anemia, trombocitopenia (reportada ocasionalmente).

Musculoesqueléticas: Mialgia, artralgia.

Sistema Nervioso/Psiquiátricas: Migraña, disgeusia.

Trastornos en el sistema reproductivo y en las mamas: disfunción eréctil/impotencia.

Respiratorias: Tos.

Cutáneas: Urticaria, prurito, eritroedema, fotosensibilidad.

Pruebas de laboratorio:

En los ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, rara vez se asociaron con la administración de COZAAREX cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar. Ocurrió hiperpotasemia (potasio sérico >5,5 mEq/l) en 1,5% de los pacientes en los estudios clínicos en hipertensión. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, el 9,9% de los pacientes tratados con COZAAREX y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico). Ocasionalmente se presentaron casos de aumento de la ALT, que generalmente se resolvieron al suspender el tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los datos relativos a la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación serían hipotensión y taquicardia, podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). De ocurrir hipotensión sintomática, debe instituirse un tratamiento de mantenimiento.

Ni losartán, ni su metabolito activo pueden ser removidos por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

COZAAREX 12,5 mg se presenta en envases conteniendo 14, 21, 28, 30 y 48 comprimidos.

COZAAREX 50 y 100 mg se presentan en envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz a temperatura por debajo de los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.568

COZAAREX 50 mg

Fabricado por: **Organon Farmacêutica Ltda.**, Rua 13 de Maio, 1.161 - Sousas, Campinas/SP , Brasil

INDUSTRIA BRASILEIRA.

COZAAREX 12,5 mg y 100 mg

Fabricado por: **Organon Pharma (UK) Limited**, Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington - Inglaterra
INDUSTRIA INGLESA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro
(B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: SEP/2022

S-WPC-OG0954-T-102021