

## CIRCULAR DEL PRODUCTO

Tabletas

**COZAAR H®**

**COZAAR H® FORTE**

(losartán potásico e hidroclorotiazida)

### I. CLASE TERAPÉUTICA

COZAAR H (losartán potásico e hidroclorotiazida) es la primera combinación de un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT1) y un diurético.

Código ATC: C09DA01

### II. INDICACIONES

#### Hipertensión:

COZAAR H está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, para los pacientes en quien la combinación es apropiada.

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

COZAAR H es una combinación de losartán potásico (COZAAR) e hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, losartán, a menudo en combinación con hidroclorotiazida, reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al medirse por la incidencia combinada de muertes cardiovasculares, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. (ver RAZA).

### III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

COZAAR H puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

COZAAR H puede ser administrado con o sin alimentos.

#### Hipertensión

La dosis usual de inicio y mantenimiento de COZAAR H es una tableta de COZAAR H 50/12.5 (50 mg de losartán y 12.5 mg de hidroclorotiazida) una vez al día. Para pacientes que no responden adecuadamente a COZAAR H 50/12.5, la dosis puede ser aumentada a una tableta de COZAAR H FORTE 100/25 (100 mg de losartán y 25 mg de hidroclorotiazida) una vez al día o dos tabletas de COZAAR H 50/12.5 una vez al día. La dosis máxima es una tableta de COZAAR H FORTE 100/25, o dos tabletas de COZAAR H 50/12.5 una vez al día. En general, el efecto antihipertensivo se logra dentro de las tres semanas de comenzar el tratamiento.

No se debe empezar a administrar COZAAR H en pacientes con disminución del volumen intravascular (por ejemplo, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos).

No se recomienda administrar COZAAR H en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq 30$  mL/min) o con insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis inicial de COZAAR H 50/12.5 en pacientes de edad avanzada. COZAAR H FORTE 100-25 no debe ser usado como terapia inicial en pacientes de edad avanzada.

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

La dosis usual de inicio es 50 mg de losartán una vez al día. Si la meta de presión sanguínea deseada no se alcanza con 50 mg de losartán, la terapia debe ser titulada usando una combinación de losartán y una dosis baja de hidroclorotiazida (12.5 mg) y, si es necesario, la dosis debe luego ser aumentada a 100 mg de losartán y 12.5 mg de hidroclorotiazida una vez al día. Si es necesario, la dosis debe ser aumentada a losartán 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg una vez al día. COZAAR H 50/12.5 e COZAAR H FORTE 100/25 son formulaciones alternativas adecuadas en pacientes que de una forma serían tratados concomitantemente con losartán más hidroclorotiazida.

### **IV. CONTRAINDICACIONES**

COZAAR H está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfonamidas (como hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes.
- Anuria.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento;
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos;
- Hiponatremia refractaria;
- Hiperuricemia sintomática/gota;
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones V and VI);
- Insuficiencia renal grave (p.ej. aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min);
- El uso concomitante de Cozaar H con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ( TFG  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ) (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)

### **V. ADVERTENCIAS Y PRECACUCIONES ESPECIALES DE USO**

#### Losartán

##### *Angioedema*

Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua).

##### *Hipotensión y depleción del volumen intravascular*

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis.

Tales condiciones deben corregirse antes de la administración de los comprimidos de COZAAR H.

#### *Alteración del equilibrio electrolítico*

Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deberán ser solucionadas. Por tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio y los valores de aclaramiento de creatinina; especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (por ejemplo, productos que contienen trimetoprim) con losartán / hidroclorotiazida.

#### *Insuficiencia hepática*

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, COZAAR H debe usarse con precaución en pacientes con historial de insuficiencia hepática leve a moderada. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, COZAAR H está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Insuficiencia renal*

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluida insuficiencia renal (en particular, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardiaca grave o con disfunción renal preexistente).

Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

#### *Trasplante renal*

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

#### *Hiperaldosteronismo primario*

De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de comprimidos de COZAAR H en estos pacientes.

#### *Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular*

Al igual que con cualquier antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica o enfermedad cerebrovascular podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

#### *Insuficiencia cardíaca*

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe – al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).

#### *Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva*

Como con otros vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que tengan estenosis aórtica o de la válvula mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### *Diferencias étnicas*

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina al igual que los inhibidores de la ECA, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

#### *Embarazo*

No se debe iniciar el tratamiento con ARAlls durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con ARAll se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con ARAlls debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

#### *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Hidroclorotiazida

#### *Hipotensión y alteración del equilibrio de electrolitos/líquidos*

Como con todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Debe observarse en los pacientes la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, por ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia que pueden presentarse durante vómitos o diarrea intercurrentes. En estos pacientes, deberá realizarse a intervalos adecuados la determinación periódica de los electrolitos séricos. Se puede producir hiponatremia dilucional en pacientes edematosos en climas calurosos.

#### *Efectos metabólicos y endocrinos*

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina. La diabetes latente puede llegar a manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y pueden causar elevaciones intermitentes y leves del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo oculto. Antes de realizar pruebas de la función paratiroidea deberán suspenderse las tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede asociarse con aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos.

El tratamiento tiazídico puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Dado que losartán disminuye el ácido úrico, losartán en combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

#### Trastornos oculares

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio brusco de la disminución de agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, se producen en un plazo de entre unas horas y unas semanas después del inicio de la administración del medicamento. Sin tratamiento, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede llevar a la pérdida de visión permanente. El tratamiento principal es suspender la ingesta del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se controla la presión intraocular, se debe considerar la necesidad inmediata de tratamientos médicos o quirúrgicos. Los factores de riesgo para que aparezca glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

#### Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Cozaar H y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

#### *Insuficiencia hepática*

Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que puede causar colestasis intrahepática y dado que alteraciones menores del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

COZAAR H está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM. (Ver también EFECTOS ADVERSOS).

### *Otras*

En pacientes tratados con tiazidas, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Con el uso de tiazidas se ha observado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

### Prueba antidopaje

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

### *Excipientes*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **VI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

### Losartán

Se ha comunicado que rifampicina y fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos que pueden incrementar el potasio sérico (por ejemplo, productos que contienen trimetoprim) pueden llevar al aumento del potasio en el suero. Por tanto, la administración conjunta con estos medicamentos no es aconsejable.

Al igual que ocurre con otros fármacos que afectan a la excreción de sodio, la excreción de litio puede reducirse. Por tanto, deben vigilarse estrechamente las concentraciones séricas de litio si se coadministran las sales de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias y AINEs no selectivos), puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede conducir a una elevación del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo y un aumento de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes con función renal reducida preexistente. Esta combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se debe vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

En algunos pacientes con la función renal comprometida que están siendo tratados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II puede llevar a un empeoramiento de la función renal. Estos cambios normalmente son reversibles.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

El jugo de toronja contiene componentes que inhiben las enzimas CYP 450 y pueden reducir la concentración del metabolito activo de losartán, lo que puede reducir el efecto terapéutico. Se debe evitar el consumo de jugo de toronja mientras se toma COZAAR H.

El uso concomitante de losartán con estos medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, tales como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina puede aumentar el riesgo de hipotensión.

#### Hidroclorotiazida

Cuando se administran simultáneamente, los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

*Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:*

Puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

*Antidiabéticos (orales e insulina):*

El tratamiento con tiazidas puede afectar a la tolerancia de la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético. La metformina debe usarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible fallo renal funcional ligado a hidroclorotiazida.

*Otros antihipertensivos:*

Efecto aditivo.

*Resinas colestiramina y colestipol:*

En presencia de resinas de intercambio aniónico se altera la absorción de hidroclorotiazida. Las dosis únicas de las resinas colestiramina o colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tubo digestivo hasta en un 85 y 43 %, respectivamente.

*Corticosteroides, ACTH*

Depleción de electrolitos intensificada, en particular la hipopotasemia.

*Aminas presoras (p. ej., adrenalina)*

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no suficiente para excluir su empleo.

*Relajantes de los músculos esqueléticos no despolarizantes (p. ej., tubocurarina)*

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

*Litio*

Los diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por litio; no se recomienda su uso concomitante.

*Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol)*

Pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico. Pueden ser necesarios aumentos de la dosis de probenecid o de sulfipirazona. La coadministración de una tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

*Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)*

Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al aumentar la motilidad gastrointestinal y el índice de vaciado del estómago.

*Agentes citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)*

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar su efecto mielosupresor.

*Salicilatos*

En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

*Metildopa*

Ha habido informes aislados de anemia hemolítica produciéndose con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

*Ciclosporina*

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

*Glucósidos digitálicos*

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por las tiazidas puede favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitalis.

*Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico*

Se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico y electrocardiograma cuando losartán/hidroclorotiazida se administran con medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico (p. ej. glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes medicamentos que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular en entorchado) (incluyendo algunos antiarrítmicos), hipopotasemia que es un factor que predispone a torsades de pointes (taquicardia ventricular en entorchado):

- Antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de la clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

*Sales de calcio*

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una excreción reducida. Si se recetan suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben vigilarse y la dosis de calcio se ajustará debidamente.

*Interacciones con las pruebas de laboratorio*

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea.

*Carbamazepina*

Riesgo de hiponatremia asintomática. Se requiere vigilancia clínica y biológica.

*Medio de contraste de yodo*

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos con yodo. Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.

*Amfotericina B (parenteral), corticoesteroides, ACTH, laxantes estimulantes o glicirricina (que se encuentra en el regaliz)*

La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente la hipopotasemia.

## **VII. EMBARAZO**

*Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII):*

No se recomienda el uso de ARAII durante el primer trimestre del embarazo.

Está contraindicado el uso de ARAII durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAII), los riesgos pueden ser similares para esta clase de

medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con ARAll se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con ARAlls debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAll durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (disfunción renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si la exposición a ARAlls se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo.

Se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con ARAlls por si se produjera hipotensión.

*Hidroclorotiazida:*

Hay limitada experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentario-fetal y puede producir efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe administrarse en mujeres embarazadas con hipertensión esencial excepto en raras situaciones en las que no pueda utilizarse otro tratamiento.

**Lactancia**

*Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAlls):*

Dado que no hay información disponible sobre el uso de losartán durante la lactancia no se recomienda el uso de COZAAR H y se prefieren tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de recién nacidos o bebés prematuros.

*Hidroclorotiazida:*

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. Las tiazidas a altas dosis que provocan una intensa diuresis pueden inhibir la secreción de leche. No se recomienda el uso de COZAAR H durante la lactancia. Si COZAAR H se usa durante la lactancia, las dosis se deben mantener lo más bajas posible.

**VIII. USO PEDIÁTRICO**

No se han determinado la seguridad y eficacia en niños.

Neonatos con historial de exposición *in útero* a COZAAR H:

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

## **IX. USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA**

En los estudios clínicos, no hubo diferencias clínicamente significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de COZAAR H entre los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y los más jóvenes ( $< 65$  años).

## **X. RAZA**

De acuerdo con el estudio LIFE (por sus siglas en inglés, Losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension), los beneficios de losartán en la morbilidad y mortalidad cardiovascular comparado con atenolol, no se observaron en los pacientes de la raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aun cuando ambos tratamientos redujeron eficazmente la presión arterial en los pacientes de raza negra. En toda la población del estudio LIFE ( $n=9,193$ ), el tratamiento con losartán proporcionó una reducción de riesgo de 13.0% ( $p=0.021$ ) comparado con atenolol en los pacientes que alcanzaron el objetivo primario compuesto combinado de incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, losartán disminuyó la morbilidad y la mortalidad cardiovascular comparado con atenolol en pacientes no-negros, hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda ( $n=8,660$ ) de acuerdo al objetivo primario combinado de incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio ( $p=0.003$ ). En este estudio, sin embargo, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tuvieron un riesgo menor de presentar el objetivo primario compuesto comparados con pacientes de la raza negra tratados con losartán ( $p=0.03$ ). 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 paciente-año) y 46 en los 270 pacientes tratados con losartán (17%, 41.8 por 1000 paciente-año).

## **XI. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

No se han realizado estudios de las reacciones sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar maquinaria debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo pueden aparecer ocasionalmente mareos o somnolencia, en particular al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

## **XII. EFECTOS ADVERSOS**

Las siguientes reacciones adversas se clasifican adecuadamente por órganos del sistema y frecuencia, según la siguiente convención:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );

frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );  
poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );  
raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );  
muy raras ( $< 1/10.000$ );  
desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En ensayos clínicos con la sal losartán potásico e hidroclorotiazida, no se han observado reacciones adversas características de esta combinación de sustancias. Las reacciones adversas se han limitado a las comunicadas previamente con la sal losartán potásico y/o hidroclorotiazida.

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa comunicada como relacionada con el fármaco que se produjo con una incidencia mayor que con placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con losartán e hidroclorotiazida.

Junto a estos efectos, además hay reacciones adversas adicionales comunicadas después de la introducción del producto en el mercado, como sigue:

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	raras
Exploraciones complementarias	Hiperpotasemia, elevación de ALT	raras

Las siguientes son reacciones adversas que se han observado con uno de los componentes individuales y pueden ser posibles reacciones adversas con losartán potásico/hidroclorotiazida:

### Losartán

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para losartán en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización:

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia, púrpura de Schönlein Henoch, equimosis, hemólisis	poco frecuentes
	trombocitopenia	no conocida
Trastornos cardiacos	hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)	poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo, tinnitus	poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, escozor/picor en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual	poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia	frecuentes
	estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos, estreñimiento crónico	poco frecuentes
	pancreatitis	no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar	astenia, fatiga, dolor en el pecho	frecuentes
	edema facial, edema, fiebre	poco frecuentes

de administración	síntomas parecidos a la gripe, malestar	no conocida
Trastornos hepatobiliares	anomalías en la función hepática	no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo hinchazón de la laringe y glotis que causa obstrucción de la vía aérea y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado cuando se administraron en combinación otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA	raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, gota	poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	calambre muscular, dolor de espalda, dolor en la pierna, mialgia	frecuentes
	dolor en el brazo, hinchazón de la articulación, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor en el hombro, rigidez, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular	poco frecuentes
	rabdomiólisis	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos	frecuentes
	nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope	poco frecuentes
	disgeusia	no conocida
Trastornos psiquiátricos	insomnio	frecuentes
	ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria	poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	disfunción renal, insuficiencia renal	frecuentes
	nicturia, frecuencia urinaria, infección del tracto urinario	poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	disminución de la libido, disfunción eréctil/impotencia	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos, infección de las vías respiratorias altas, congestión nasal, sinusitis, trastorno del seno	frecuentes
	molestias en la faringe, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria	poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubefacción, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, urticaria, sudoración	poco frecuentes
Trastornos vasculares	vasculitis	poco frecuentes
	efectos ortostáticos relacionados con la dosis	no conocida
Exploraciones complementarias	hiperpotasemia, leve reducción del hematocrito y la hemoglobina, hipoglucemia	frecuentes
	leve aumento de los niveles séricos de urea y creatinina	poco frecuentes
	aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina	muy raras
	hiponatremia	no conocida

### Hidroclorotiazida

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacción anafiláctica	rara

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	insomnio	poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa transitoria, xantopsia	poco frecuentes
	derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado.	no conocida
Trastornos vasculares	angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	trastornos respiratorios que incluyen neumonitis y edema pulmonar.	poco frecuentes
	síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver PRECAUCIONES).	muy raras
Trastornos gastrointestinales	sialoadenitis, espasmos, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento	poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis	poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica	poco frecuentes
	lupus eritematoso cutáneo	no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambres musculares	poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	No conocida
Trastornos renales y urinarios	glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal	poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, mareos	poco frecuentes

#### Descripción de efectos adversos seleccionados

Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas)

Según los datos disponibles de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación acumulada dosis-dependiente entre la de hidroclorotiazida y el cáncer de piel no melanoma (CCB y CCE).

El estudio más grande incluyó una población compuesta por 71,533 casos de CCB y 8,629 casos de CCE emparejados con 1,430,833 y 172,462 controles de población, respectivamente. El alto uso acumulativo de hidroclorotiazida ( $\geq 50,000$  mg) se asoció con una relación de probabilidades (OR por sus siglas en inglés) ajustada de 1.29 (IC 95%: 1.23-1.35) para CCB y 3.98 (IC 95%: 3.68-4.31) para CCE. Se observó una relación acumulativa de dosis-respuesta tanto para CCB como para CCE. Otro estudio evaluó la asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a la hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio se combinaron con 63,067 controles de población. Se demostró una relación de dosis-respuesta acumulativa con un OR ajustado de 2.1 (IC del 95%: 1.7-2.6) para uso permanente, aumentando a un OR de 3.9 (IC del 95%: 3.0-4.9) para uso alto ( $\geq 25,000$  mg) y un OR de 7.7 (IC 95%: 5.7-10.5) para la dosis acumulada más alta ( $\geq 100,000$  mg).

## **XII.A. Hallazgos de pruebas de laboratorio**

En los estudios clínicos controlados, los cambios clínicamente importantes en los parámetros usuales de laboratorio, rara vez se asociaron con la administración de COZAAR H. Ocurrió hiperpotasemia (potasio sérico > 5.5 mEq/L) en 0.7% de los pacientes, pero en estos estudios no fue necesario suspender COZAAR H debido a la hiperpotasemia. Raramente hubo aumento de la alanina-aminotransferasa, que generalmente se resolvieron al suspender el tratamiento.

## **XIII. SOBREDOSIS**

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con COZAAR H. El tratamiento es sintomático y de sostén. Se debe suspender el tratamiento con COZAAR H y observar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas incluyen inducción del vómito si la ingestión es reciente y corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión con los procedimientos establecidos.

### Losartán

Los datos de sobredosis de losartán en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosis serían hipotensión y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpático (vagal). Si apareciera hipotensión sintomática se debe establecer tratamiento de sostén.

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

### Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son los debidos a la pérdida de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la excesiva diuresis. Si el paciente ha recibido también digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No se ha determinado el grado en que la hemodiálisis extrae la hidroclorotiazida.

## **XIV. COMPOSICIÓN**

### **Ingredientes Activos:**

COZAAR H 50-12.5 (losartán potásico e hidroclorotiazida) es una tableta recubierta de color amarillo, ovalada que contiene 50 mg de losartán potásico y 12.5 mg de hidroclorotiazida como ingredientes activos. COZAAR H FORTE 100-12.5 se presenta como una tableta recubierta blanca sin línea divisoria que contiene como ingredientes activos, 100 mg de losartán potásico y 12.5 mg de hidroclorotiazida. COZAAR H FORTE 100-25 (losartán potásico e hidroclorotiazida) es una tableta recubierta, amarillo claro, ovalada que contiene 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida como ingredientes activos.

### **Ingredientes Inactivos:**

Cada tableta contiene los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, lactosa hidratada, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa.

COZAAR H 50-12.5 contiene 4.24 mg (0.108 mEq) de potasio. COZAAR H FORTE 100-12.5 contiene 8.48 mg (0.216 mEq) de potasio. COZAAR H FORTE 100-25 contiene 8.48 mg (0.216 mEq) de potasio.

COZAAR H 50-12.5, COZAAR H FORTE 100-12.5 COZAAR H FORTE 100-25 también pueden tener dióxido de titanio, amarillo de quinoleína y cera de carnauba.

## XV. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### *Losartán-hidroclorotiazida*

Los principios activos de COZAAR H han mostrado un efecto aditivo en la reducción de la presión sanguínea, produciendo una reducción mayor en conjunto que la de sus componentes por separado. Este efecto parece ser el resultado de una acción complementaria de ambos principios activos. Además, como resultado del efecto diurético, la hidroclorotiazida incrementa la actividad de la renina plasmática e incrementa la secreción de aldosterona, disminuye el potasio sérico, e incrementa el nivel de angiotensina II. La administración de losartán bloquea todas las acciones fisiológicas relevantes de la angiotensina II y mediante la inhibición de la aldosterona puede ayudar a atenuar la pérdida de potasio asociada al uso de diuréticos.

El losartán ha mostrado un leve y pasajero efecto uricosúrico. La hidroclorotiazida puede producir un incremento leve del ácido úrico. La combinación de losartán e hidroclorotiazida tiende a atenuar la hiperuricemia inducida por diuréticos.

### *Losartán*

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 AT<sub>1</sub> 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. También estimula la proliferación de las células musculares lisas. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT<sub>2</sub>, 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 AT<sub>1</sub>. *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 AT<sub>1</sub>, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradiquinina. Por consiguiente, losartán no tiene efectos que no estén directamente relacionados con el bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub>, como la potenciación de los efectos mediados por la bradiquinina o la generación de edema (losartán 1,7%, placebo 1,9%).

#### *Hidroclorotiazida*

El mecanismo que determina el efecto antihipertensivo de las tiazidas es desconocido. Las tiazidas no modifican en condiciones habituales, la presión sanguínea normal.

La hidroclorotiazida es un diurético y antihipertensivo. Afecta el mecanismo de reabsorción electrolítica del túbulo distal renal. La hidroclorotiazida incrementa la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede acompañarse de leve pérdida de potasio y bicarbonato.

Luego de su ingestión oral, la diuresis comienza dentro de las dos horas, con picos a las cuatro horas y su actividad perdura entre seis a doce horas.

## **XVI. FARMACOCINÉTICA**

### **Absorción:**

#### *Losartán*

Seguido a la administración oral, el losartán es bien absorbido y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito carboxílico activo 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:**

#### *Losartán*

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

#### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta, pero no la barrera hematoencefálica y es excretada en la leche materna.

### **Metabolismo:**

#### *Losartán*

Aproximadamente el 14% de la 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<sup>14</sup>, la radioactividad circulante en plasma es primariamente atribuida a 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 tetratazoglucoronido.

## **Eliminación:**

### *Losartán*

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

Seguido a la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo declinan polixponencialmente con una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de 100 mg una vez al día, ni el losartán ni su metabolito activo se acumula significativamente en plasma.

La excreción biliar y urinaria contribuye a la eliminación del losartán y sus metabolitos. Seguido a una dosis oral de losartán marcado con C<sup>14</sup> 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 C<sup>14</sup> en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida no es metabolizada, pero es eliminada rápidamente por el riñón. Cuando los niveles plasmáticos fueron seguidos por al menos 24 horas, la vida media plasmática observada tuvo una variación entre 5.6 y 14.8 horas. Por lo menos, el 61 % de la dosis oral es eliminada sin cambios dentro las 24 horas.

## **XVIII ALMACENAMIENTO**

Almacene a temperatura ambiente a no más de 30 °C. Mantener bien cerrado.

## **XIX. TITULAR Y FABRICANTE**

COZAAR®-H 50-12.5  
TITULAR Y FABRICANTE:

**ORGANON FARMACEUTICA LTDA. Brasil**

## **XX.FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2022

## REFERENCIAS

1. Friedman GD, Asgari MM, Warton EM, Chan J, Habel LA. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites. *Arch Intern Med.* 2012 Sep 10;172(16):1246-51.
2. Friedman GD, Udaltsova N, Chan J, Quesenberry CP Jr, Habel LA. Screening pharmaceuticals for possible carcinogenic effects: initial positive results for drugs not previously screened. *Cancer Causes Control.* 2009;20:1821-35.
3. Jensen AO, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sorensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case - control study. *Br J Cancer.* 2008;99(9):1522-8.
4. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Apr;78(4):673-81. Supplemental and sensitivity analyses; supplemental table I-VIII; p. 681.e1-9.
5. Cognetta AB Jr, Wolfe CM, Heinrichs E. Hydrochlorothiazide use and skin cancer: a Mohs Surgeon's concern [letter]. *Dermatol Surg.* 2016 Sep;42(9):1107-9.
6. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med.* 2017;282:322-31.
7. O'Gorman SM, Murphy GM. Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30:8-14.
8. Schmidt SAJ, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sorensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1545-54.
9. Kunisada M, Masaki T, Ono R, Morinaga H, Nakano E, Yogiarti F, et al. Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol.* 2013;89:649-54.
10. Dickel H, Blome O, Dickel B, Bruckner T, Stockfleth E, Soemantri SP. Occupational syncarcinogenesis in the skin combined effects of two carcinogens from the German occupational disease list. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(12):1284-96.
11. Ficha de Cozaar H (Cozaar Comp.) aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos y disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
12. Ficha de Cozaar H (Cozaar Comp.) aprobada por la Agencia Española de medicamentos y disponible en: [CIMA: FORTZAAR 100 mg/25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA \(aemps.es\)](http://CIMA: FORTZAAR 100 mg/25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA (aemps.es))
13. Ficha de Cozaar H ( Cozaar Comp.) aprobada por UK y disponible en : [MHRA Products | Product results](http://MHRA Products | Product results)
14. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol Björn Dahlöf, Richard B Devereux, Sverre E Kjeldsen, Stevo Julius, Gareth Beevers, Ulf de Faire, Frej Fyhrquist, Hans Ibsen, Krister Kristiansson, Ole Lederballe-Pedersen, Lars H Lindholm, Markku S Nieminen, Per Omvik, Suzanne Oparil, Hans Wedel, for the LIFE study group\*.
15. Ficha de Cozaar H ( Hyzaar) aprobada por FDA y disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

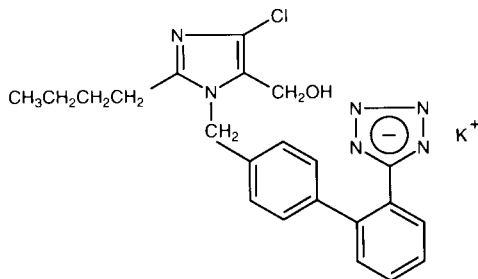
## ANEXO

### QUÍMICA

#### Losartán Potásico

Losartán potásico es una molécula no peptídica, se describe químicamente como: 2-butiril-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazole-5-metanol sal monopotásica

Su fórmula empírica es C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O, y su fórmula estructural es:

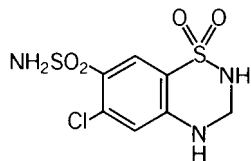


Losartán potásico es un polvo cristalino blanco a blanquecino que fluye libremente con un peso molecular de 461.01. Es libremente soluble en agua, soluble en alcoholes y poco soluble en solventes orgánicos comunes, tales como: aceto nitrilo y metil etil cetona.

La oxidación del grupo 5-hidroximetil en el anillo imidazol resulta en el metabolito activo de losartán.

#### Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido. Su fórmula empírica es C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> y su fórmula estructural es:



Es un polvo blanco o prácticamente blanco, cristalino con un peso molecular de 297.74, el cual es ligeramente soluble en agua, pero libremente soluble en la solución de hidróxido de sodio.