

## Información Local para Prescribir

**Cozaar®**  
LOSARTÁN POTÁSICO  
Comprimidos Recubiertos  
50 mg y 100 mg

### I. CLASE TERAPÉUTICA

Cozaar (losartán potásico), el primero de una nueva clase de agentes para el tratamiento de la hipertensión arterial, es un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>). Cozaar también proporciona una reducción del riesgo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular 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.

#### 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 del 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 la enfermedad renal, medida por una reducción en la incidencia combinada de duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante renal) o muerte, y para reducir la proteinuria.

### III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Cozaar se puede administrar con o sin alimentos.

Cozaar se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

#### Hipertensión

La dosis inicial y de mantenimiento usual, para la mayoría de los pacientes es 50 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día.

Para pacientes que tienen depleción del volumen intravascular (por ejemplo, los tratados con dosis altas de diuréticos) se debe considerar una dosis inicial de 25 mg una vez al día (ver PRECAUCIONES).

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

#### **Reducción del Riesgo de Morbilidad y Mortalidad Cardiovascular en Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda**

La dosis inicial usual es 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, de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

#### **Protección Renal en Pacientes con Diabetes Tipo 2 con Proteinuria**

La dosis inicial usual es 50 mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada a 100 mg una vez al día, basada en la respuesta de la presión arterial. Cozaar puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos, bloqueadores 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 hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

Cozaar no debe administrarse con aliskiren en pacientes con diabetes (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

### **V. PRECAUCIONES**

Toxicidad fetal

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. Resultando oligohidramnios puede asociarse con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, suspender Cozaar tan pronto como sea posible. Ver EMBARAZO.

Hipersensibilidad: Angioedema. Ver EFECTOS COLATERALES.

#### **Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico/Fluidos**

En pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (por ejemplo: los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Se deben corregir estas condiciones antes de la administración de Cozaar, o se debe utilizar una dosis inicial menor (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

En pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, son comunes los desequilibrios electrolíticos, y deben ser manejados. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con Cozaar en comparación con el grupo tomando placebo; sin embargo, pocos pacientes descontinuaron la terapia debido a la hiperpotasemia (ver EFECTOS COLATERALES y *Hallazgos De Pruebas De Laboratorio*).

El uso concomitante de otros medicamentos que puedan incrementar el potasio sérico puede conducir a hipercalemia (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS)

#### Deterioro de la Función Hepática

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

#### Deterioro de la Función Renal

Como una consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se ha reportado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal; en sujetos susceptibles; estos cambios en la función renal 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 de la arteria de un riñón solitario. Se ha reportado efectos similares con Cozaar, los cuales pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

## **VI. EMBARAZO**

**Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños y la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, suspender Cozaar lo más pronto posible.**

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

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. Resultando oligohidramnios puede asociarse con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los efectos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, suspender COZAAR tan pronto como sea posible.

Estos resultados adversos se asocian generalmente con el uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre no se han distinguido fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina a partir de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no existe una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes en serie de ultrasonido para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, suspender Cozaar, a menos que se considere que salva la vida de la madre. Los exámenes del feto pueden ser apropiados, sobre la base de la semana de embarazo. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes, sin embargo, que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los bebés con antecedentes de exposición en el útero a Cozaar para la hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

## **VII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA**

No se conoce si losartán es excretado en la leche humana. Debido a muchos medicamentos son excretados por esa vía y debido al potencial de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

## **VIII. USO PEDIÁTRICO**

Neonatos con antecedentes de exposición in útero a Cozaar:

Si se producen oliguria o hipotensión, dirigen la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Intercambio de transfusiones o diálisis pueden ser necesarios como un medio de 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 cuanto a eficacia o seguridad de losartán.

## **X. RAZA**

Con base en el estudio LIFE (por sus siglas en inglés, Losartán Intervention For Endpoint reduction in Hypertension) los beneficios de Cozaar comparado con atenolol en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, no se aplican a los pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes de tratamiento redujeron eficazmente la presión arterial en los pacientes de raza negra. En toda la población del estudio LIFE (n=9193), el tratamiento con Cozaar produjo una reducción del riesgo en un 13.0% (p=0.021) en comparación con atenolol en los pacientes que alcanzaron el objetivo compuesto primario de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto del miocardio. En este estudio, Cozaar disminuyó el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, en comparación con atenolol, en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda de raza no negra (n=8660) medido por el objetivo primario de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto del miocardio (p=0.003). En este estudio, sin embargo, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tuvieron un riesgo menor de experimentar el objetivo compuesto primario, en comparación con los pacientes de raza negra 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 entre 263 pacientes con atenolol (11%, 25.9 por 1000 paciente-años) y 46 eventos del objetivo primario entre 270 pacientes tratados con Cozaar (17%, 41.8 por 1000 paciente-años).

## **XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

En ensayos clínicos farmacocinéticos, no se ha identificado interacciones medicamentosas 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 ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio, u otros medicamentos que puedan incrementar el potasio sérico (por ejemplo, productos que contienen trimetoprim) pueden llevar al aumento del potasio en el suero.

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

Los fármacos anti-inflamatorias no esteroideas (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores para angiotensina II o los inhibidores de la ECA puede ser atenuado por los AINEs incluyendo a los inhibidores selectivos de la COX-2.

En algunos pacientes que tienen la función renal comprometida (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen disminución del volumen, incluyendo aquellos que están en tratamiento con diuréticos) que están siendo tratados con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la co-administración de antagonistas de receptores para angiotensina II o inhibidores de la ECA puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con bloqueadores del receptor de angiotensina, los inhibidores de la ECA, o aliskiren está asociado con el incremento de riesgos de hipotensión, síncope, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Monitorear de cerca la presión arterial, función renal y electrolitos en los pacientes con Cozaar y otros agentes que afectan al SRAA. No administrar conjuntamente aliskiren con Cozaar en pacientes con diabetes, Evite el uso de aliskiren con Cozaar en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 mL/min).

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.

## **XII. EFECTOS COLATERALES**

Cozaar ha demostrado ser generalmente bien tolerado en ensayos clínicos controlados de hipertensión; usualmente los efectos colaterales han sido leves y de naturaleza transitoria y no han requerido la discontinuación de la terapia. La incidencia general de los efectos colaterales reportados con Cozaar fue comparable al placebo.

En los ensayos clínicos controlados de 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 de los pacientes tratados con Cozaar. Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos del uno por ciento de los pacientes. Se reportaron infrecuentemente casos de erupción cutánea, aunque en los ensayos clínicos controlados su incidencia fue menor que con el placebo.

En esos ensayos clínicos controlados, doble ciego, de hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas reportadas con Cozaar ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes, independientemente de su relación con el medicamento:

|  | <b>Cozaar<br/>(n=2085)</b> | <b>Placebo<br/>(n=535)</b> |
|--|----------------------------|----------------------------|
| <i>Cuerpo en General</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/psiquiátricas</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 de los senos                         | 1.0                        | 1.3                        |
| Infección de las vías respiratorias superiores | 6.5                        | 5.6                        |

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

En el estudio LIFE, entre los pacientes sin diabetes al inicio del estudio, hubo una incidencia menor de desarrollo de diabetes mellitus con Cozaar en comparación con el grupo con atenolol (242 vs. 320 pacientes, respectivamente,  $p < 0.001$ ). Debido a que en este estudio no se incluyó un grupo placebo, no se sabe si esto representa un efecto benéfico de Cozaar o un efecto colateral del atenolol.

Cozaar fue generalmente bien tolerado en el ensayo clínico controlado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria. Los principales efectos colaterales relacionados con el medicamento fueron astenia/fatiga, mareo, hipotensión e hiperpotasemia (ver PRECAUCIONES, Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico).

En la experiencia post-comercialización se ha reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

*Hipersensibilidad:* Se ha reportado infrecuentemente en pacientes tratados con losartán reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo hinchazón de la laringe y glotis causando obstrucción del flujo aéreo y/o hinchazón facial, de los labios, de la faringe y/o de la lengua; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema previamente con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. Raramente se ha reportado vasculitis, incluyendo Henoch–Schoenlein púrpura.

*Gastrointestinales:* Hepatitis (reportada raramente), anormalidades de función hepática, vómito.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Malestar.

*Hematológicas:* Anemia, trombocitopenia (reportada raramente).

*Musculoesqueléticas:* Mialgia, artralgia.

*Sistema Nervioso/Psíquicas:* Migraña, disgeusia

*Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas:* Disfunción eréctil/impotencia.

*Respiratorias:* Tos.

*Piel:* Urticaria, prurito, eritroderma, fotosensibilidad.

## **XII.a. HALLAZGOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

En ensayos clínicos controlados de hipertensión esencial, cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar fueron infrecuentemente asociados con la administración de Cozaar. Ocurrió hiperpotasemia (potasio sérico > 5.5 mEq/L) en 1.5% de los pacientes en los ensayos 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 hiperpotasemia (ver PRECAUCIONES, Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico). Hubo casos infrecuentes de aumento de la alanina-aminotransferasa, 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. PRESENTACIÓN**

Cozaar 50 mg: Caja con 30 comprimidos recubiertos.

Cozaar 100 mg: Caja con 30 comprimidos recubiertos.