

ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL

Cuando se detecta un embarazo, descontinuar COZAAR lo más pronto posible. Los fármacos que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina pueden causar daños y muerte al feto en desarrollo [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Toxicidad Fetal* (3.4)].

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA

COZAAR® 50 mg
LOSARTÁN POTÁSICO
Comprimido recubierto

COZAAR® 100 mg
LOSARTÁN POTÁSICO
Comprimido recubierto

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada comprimido recubierto de COZAAR® de 50 mg contiene:

Ingrediente activo:
Losartán potásico 50 mg

Ingredientes inactivos:
Excipientes c.s.p. 1 comprimido recubierto

Cada comprimido recubierto de COZAAR® de 100 mg. contiene:

Ingrediente activo:
Losartán potásico 100 mg.

Ingredientes inactivos:
Excipientes c.s.p. 1 comprimido recubierto

3. INFORMACIÓN CLÍNICA**3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS****Hipertensión**

COZAAR® está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes adultos y pediátricos de seis años de edad y mayores para bajar la presión arterial. Bajar la presión arterial disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) fatales y no fatales, principalmente los accidentes cerebrovasculares y el infarto de miocardio. Se ha podido observar estos beneficios en ensayos controlados con medicamentos contra la hipertensión a partir de una amplia variedad de categorías farmacológicas que incluyen Losartán.

El control de la presión alta debe ser parte del manejo integral del riesgo cardiovascular, que incluye, según sea conveniente, control de lípidos, manejo de la diabetes, tratamiento antitrombótico, dejar de fumar, hacer ejercicios e ingesta limitada de sodio. Muchos pacientes necesitarán más de un fármaco para lograr la presión arterial ideal. Para obtener recomendaciones específicas sobre los alcances y manejo, sírvase ver las pautas publicadas, tales como las del Comité Nacional Conjunto (JNC) del Programa Nacional de Educación en Presión Arterial Alta, sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de presión alta.

Se ha presentado gran número de fármacos antihipertensivos de una gran variedad de categorías farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción, en los ensayos controlados aleatorios para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y se puede llegar a la conclusión que se trata de la reducción de la presión arterial, y no de alguna otra propiedad farmacológica de los medicamentos, la que es altamente responsable de esos beneficios. El mayor y más consistente resultado de beneficio cardiovascular ha sido una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular, pero también se ha podido observar la reducción en el infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular de manera regular.

Las causas de la presión sistólica y diastólica elevada aumentaron el riesgo cardiovascular, y el aumento del riesgo absoluto por mmHg es mayor en individuos con presión arterial más alta, de manera que aún hasta las pequeñas reducciones de la hipertensión severa pueden proporcionar beneficios sustanciales. La reducción de riesgo relativo a partir de la reducción de la presión arterial es similar en toda la población con variación del riesgo absoluto, de este modo, el beneficio absoluto es más alto en pacientes que están en mayor riesgo independientemente de su hipertensión (por ejemplo, pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y sería de esperar que dichos pacientes se beneficiarían de un tratamiento más agresivo para lograr una presión arterial más baja.

Algunos fármacos antihipertensivos tienen efectos menores sobre la presión arterial (como la monoterapia) en pacientes de raza negra, y muchos fármacos antihipertensivos tienen indicaciones y efectos adicionales aprobados (por ejemplo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal diabética). Estas consideraciones pueden guiar la elección del tratamiento.

COZAAR se puede administrar con otros agentes antihipertensivos [ver CONTRAINDICACIONES (3.3), ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (3.4), INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5) y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1)].

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

COZAAR está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, pero existe la evidencia de que este beneficio no se aplica a pacientes de raza negra (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Raza* (3.4) y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2)).

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

COZAAR está indicado para el tratamiento de la nefropatía diabética con creatinina sérica elevada y proteinuria (índice de albúmina-creatinina urinaria ≥ 300 mg/g) en pacientes con diabetes tipo 2 y con antecedentes de hipertensión. En esta población, COZAAR reduce el índice de progreso de la nefropatía según lo que se mide por la aparición de la duplicación de la creatinina sérica o enfermedad renal en etapa terminal (cuando se hace necesaria la diálisis o trasplante renal) [ver INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, *Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2* (4.3)].

3.2 DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión

Hipertensión en adultos

La dosis usual de inicio de COZAAR es de 50 mg una vez al día. La dosificación se puede aumentar a una dosis máxima de 100 mg una vez al día si fuera necesario para controlar la presión arterial [ver INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, *Hipertensión* (4.3)]. Se recomienda administrar una dosis de 25 mg a pacientes con posible disminución del volumen intravascular (por ejemplo, con terapia diurética).

Hipertensión pediátrica

La dosis usual recomendada de inicio es de 0.7 mg por kg una vez al día (hasta 50 mg en total) administrada en forma de comprimido recubierto o suspensión [ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, *Preparación de suspensión (para 200 mL de una suspensión de 2.5 mg/mL)* (3.2)]. La dosis se regulará de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. En pacientes pediátricos no se han estudiado las dosis superiores a 1.4 mg por kg (o superiores a 100 mg) diarias [ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2), INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, *Hipertensión* (4.3) y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Hipotensión por pérdida de volumen o pacientes con disminución de sal* (3.4)].

No se recomienda COZAAR en pacientes pediátricos menores de seis años o en pacientes pediátricos con índice estimado de filtración glomerular menor a 30 mL/minuto/1.73 m² [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Uso pediátrico* (3.4), PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2) e INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS (4.3)].

Pacientes Hipertensos con hipertrofia Ventricular Izquierda

La dosis usual de inicio es de 50 mg de COZAAR una vez al día. Se debe añadir Hidroclorotiazida de 12.5 mg diariamente y/o la dosis de COZAAR deberá aumentarse a 100 mg una vez al día seguida de un aumento de la hidroclorotiazida a 25 mg una vez al día y en base a la respuesta de la presión arterial [ver CONTRAINDICACIONES (3.3), ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (3.4), INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5), PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1) e INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, *Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda* (4.3)].

Nefropatía en Pacientes con Diabetes Tipo 2

La dosis usual de inicio es de 50 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 100 mg una vez al día, en base a la respuesta de la presión arterial [ver INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, *Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2* (4.3)].

Modificaciones en la Dosificación de Pacientes con Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis de inicio recomendada de COZAAR es de 25 mg una vez al día. No se ha estudiado el efecto de COZAAR en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Insuficiencia hepática* (3.4) y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2)].

Preparación de la Suspensión (para 200 mL de una suspensión de 2.5 mg/mL)

Agregar 10 mL de Agua purificada USP a un frasco de tereftalato de polietileno ámbar (PET) de ocho onzas (240 mL) que contiene 10 comprimidos recubiertos de COZAAR de 50 mg. Inmediatamente agite por lo menos durante dos minutos. Dejar reposar el concentrado durante una hora y luego agitar durante un minuto para dispersar los contenidos del comprimido recubierto. Por separado, preparar una mezcla volumétrica de 50/50 de Ora-Plus™ y Ora-Sweet SF™. Agregar 190 mL de la mezcla mencionada anteriormente al comprimido recubierto y suspensión acuosa en el frasco PET y agitar durante un minuto a fin de dispersar los ingredientes. La suspensión debe refrigerarse de 2-8 °C (36-46 °F) y se puede almacenar hasta por cuatro semanas. Agitar la suspensión antes de cada uso y regresarla inmediatamente al refrigerador.

3.3 CONTRAINDICACIONES

COZAAR está contraindicado:

- En pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.
- Para ser coadministrado con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TGF < 60 mL/min/1.73 m²) [ver INTERACCIONES CON OTROS

FÁRMACOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5) y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1)].

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad Fetal

COZAAR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reducen la función renal del feto e incrementan la morbilidad y muerte de este y del recién nacido. Los oligohidramnios resultantes se pueden asociar con la hipoplasia pulmonar en el feto y deformaciones esqueléticas. Las posibles reacciones adversas en el recién nacido incluyen hipoplasia de cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Apenas se detecta el embarazo, se debe discontinuar COZAAR lo más pronto posible [ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA, *Embarazo* (3.6)].

Hipotensión por Disminución de Volumen o Reducción de Sal

En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como los pacientes que han disminuido el volumen o la sal (por ejemplo, aquellos que son tratados con altas dosis de diuréticos), se puede producir hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con COZAAR. Corregir el volumen o la disminución de sal antes de la administración de COZAAR [ver DOSIFICACIÓN Y VIA DE ADMINISTRACIÓN, *Hipertensión* (3.2)].

Deterioro de la Función Renal

Los cambios en la función renal que incluyen insuficiencia renal aguda, pueden ser causados por fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina y diuréticos. Los pacientes cuya función renal puede depender en parte de la actividad del sistema renina-angiotensina (por ejemplo, pacientes con estenosis de la arteria renal, enfermedad crónica de riñón, insuficiencia cardíaca congestiva severa o disminución de volumen) pueden estar en especial riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda luego de la administración de COZAAR. Se debe controlar la función renal en estos pacientes periódicamente. Considerar la suspensión o discontinuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente importante de la función renal con la administración de COZAAR [ver INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, *Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que incluyen Inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa 2 (Inhibidores COX-2)* (3.5) y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Insuficiencia renal* (3.4)].

Hipercalemia

Controlar el potasio en suero periódicamente y tratarlo de manera adecuada. Puede hacerse necesaria la reducción o interrupción de la dosis de COZAAR [ver REACCIONES ADVERSAS, *Experiencia en Ensayos Clínicos* (3.8)].

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia [ver INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, *Agentes que aumentan el potasio sérico* (3.5)].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso Pediátrico

Se han establecido los efectos antihipertensivos de COZAAR en pacientes pediátricos de 6 a 16 años con hipertensión. No se ha podido determinar la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de seis años o en pacientes pediátricos con índice de filtración glomerular <30 mL/minuto/1.73 m² [ver DOSIFICACIÓN Y VIA DE ADMINISTRACIÓN, *Hipertensión* (3.2), PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS (4.2), e INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, *Hipertensión* (4.3)].

Uso Geriátrico

Del número total de pacientes que recibieron COZAAR en estudios clínicos controlados para hipertensión, 391 pacientes (19%) tenían 65 años o más; mientras que 37 pacientes (2%) tenían 75 años o más. En estudios clínicos controlados para protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, 248 pacientes (33%) tenían 65 años o más. En un estudio clínico controlado para la reducción en el riesgo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, fueron 2857 pacientes (62%) de 65 años o más, mientras 808 pacientes (18%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad o seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad presentada por algunos individuos mayores.

Raza

En el estudio LIFE, los pacientes de raza negra con hipertensión y con hipertrofia ventricular izquierda tratada con atenolol estuvieron en menor riesgo de experimentar el punto final primario combinado en comparación con los pacientes de raza negra tratados con COZAAR (ambos tratados a la vez con hidroclorotiazida en la mayoría de pacientes). El punto final principal fue el primer evento de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte cardiovascular, y fue analizado utilizando un enfoque de intención de tratar (ITT). En el subgrupo de los pacientes de raza negra (n = 533, 6% de los pacientes del estudio LIFE) hubieron 29 puntos finales principales entre 263 pacientes a quienes se les administró Atenolol (11%, 26 por 1000 pacientes-años) y 46 puntos finales principales entre 270 pacientes (17%, 42 por 1000 pacientes-años) a quienes se les administró COZAAR. Este hallazgo no se pudo explicar debido a las diferencias en las poblaciones, además de la raza ni en algún desbalance entre los grupos de tratamiento. Asimismo, la disminución en la presión arterial en ambos grupos fue consistente entre los pacientes de raza negra y pacientes de otras razas. Dada la dificultad para interpretar diferencias entre subgrupos en ensayos grandes, no se pudo conocer si la diferencia observada es el resultado de la casualidad. Sin embargo, el estudio LIFE no proporciona evidencia alguna de que los beneficios de COZAAR en disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión y con hipertrofia ventricular izquierda se puedan aplicar a pacientes de raza negra [ver INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, *Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda* (4.3)].

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen concentraciones plasmáticas elevadas de Losartán y su metabolito activo en comparación con los sujetos con función renal normal. No se necesita ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal a menos que un paciente con insuficiencia renal tenga también disminución de volumen [ver DOSIFICACIÓN Y VIA DE ADMINISTRACIÓN, *Nefropatía en Pacientes con diabetes tipo 2* (3.2), *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Deterioro de la Función Renal* (3.4) y *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS* (4.2)].

Insuficiencia Hepática

La dosis inicial recomendada de COZAAR es de 25 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Luego de la administración oral en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, las concentraciones plasmáticas de Losartán y su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 y 1.7 veces que aquellas vistas en voluntarios saludables. No se han hecho estudios con COZAAR en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver DOSIFICACIÓN Y VIA DE ADMINISTRACIÓN, *Modificaciones de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática* (3.2) y *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS* (4.2)].

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRRA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, o aliskireno 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 angiotensina II, o aliskireno [ver INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5) y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1)]. Si se considera imprescindible la terapia del bloqueo dual, esta solo 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.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Losartán potásico no fue carcinogénico cuando se administró en dosis máximas toleradas a ratas y ratones durante 105 y 92 semanas, respectivamente. Las ratas hembras a las que se les administró las dosis más altas (270 mg/kg/día) tuvieron una incidencia ligeramente más alta de adenoma acinar de páncreas. Las dosis máximas toleradas (270 mg/kg/día en ratas, 200 mg/kg/día en ratones) proporcionaron exposiciones sistémicas a Losartán y a su metabolito farmacológicamente activo que fueron aproximadamente de 160 y 90 veces (ratas) y 30 y 15 veces (ratones), la misma exposición de un sujeto de 50 kg al que se le dio 100 mg por día.

Losartán potásico daba negativo en la mutagénesis microbiana y los ensayos de mutagénesis celular en mamíferos V-79 y en la elución alcalina *in vitro* y los ensayos de anomalías cromosómicas *in vitro* e *in vivo*. Asimismo, el metabolito activo no mostró evidencia alguna de genotoxicidad en la mutagénesis microbiana, elución alcalina *in vitro*, y ensayos de anomalías cromosómicas *in vitro*.

La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en estudios con ratas machos a las que se les administró dosis orales de Losartán potásico hasta aproximadamente 150 mg/kg/día. La administración de niveles tóxicos de dosificación en hembras (300/200 mg/kg/día) estuvo asociada con una disminución significativa ($p < 0.05$) en el número de cuerpo lúteo/hembra, implantes/hembra, y fetos vivos/hembra en la cesárea. En 100 mg/kg/día solo se observó una disminución en el número del cuerpo lúteo/femenino. La relación de estos hallazgos para el tratamiento con el fármaco es incierta debido a que no hubo ningún efecto a estos niveles de dosificación en implantes/hembras preñadas, porcentaje de pérdida posterior a la implantación, o animales vivos/camada en el parto. En las ratas no preñadas se dosificó 135 mg/kg/día durante siete días, la exposición sistémica (AUCs) para Losartán y su metabolito activo fueron aproximadamente 66 y 26 veces la exposición alcanzada en varones en la dosificación diaria máxima recomendada en humanos (100 mg).

Se recomienda a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente leer la Información para el paciente.

Embarazo

Informar a las pacientes mujeres en edad fértil sobre las consecuencias de la exposición a COZAAR durante el embarazo. Discutir opciones de tratamiento con las mujeres que están planificando quedar embarazadas. Decir a los pacientes que informen a sus médicos, en caso de embarazo tan pronto como sea posible [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Toxicidad fetal* (3.4) y FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA, *Embarazo* (3.6)]

Suplementos de potasio

Aconsejar a los pacientes que reciben COZAAR no utilizar suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio sin consultar antes a sus profesionales de la salud [ver INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, *Agentes que aumentan el potasio sérico (3.5)*].

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**Agentes que Incrementan el Potasio en Suero**

La coadministración de losartán con otros fármacos que elevan los niveles del potasio en suero puede dar como resultado una hipercalemia. Controlar el potasio en suero en los dichos pacientes.

Litio

Aumentos en las concentraciones de litio en suero y la toxicidad del litio han sido reportados durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de angiotensina II. Controlar los niveles de litio en suero durante el uso concomitante.

Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) que incluyen los Inhibidores Selectivos de Ciclooxygenasa 2 (Inhibidores COX-2).

En pacientes mayores, con volumen reducido (que incluye a los pacientes con terapia diurética), o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs incluyendo los inhibidores selectivos COX-2 con antagonistas del receptor de angiotensina II (que incluyen a Losartán) pueden dar como resultado el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Controlar en forma periódica la función renal en pacientes que reciben Losartán y tratamiento con AINEs.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, que incluyen a Losartán, puede ser atenuado por AINEs, incluyendo los inhibidores COX-2.

Bloqueo Dual del Sistema de Renina-Angiotensina (SRAA)

El bloqueo dual del SRAA con bloqueadores del receptor de la angiotensina, inhibidores ACE, o aliskireno se asocia con el aumento de riesgo de hipotensión, síncope, hipercalemia y cambios en la función renal (que incluyen insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia [ver CONTRAINDICACIONES (3.3), ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (3.4), INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN (3.5) y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (4.1)].

El ensayo de Nefropatía en Veteranos con diabetes (VA NEPHRON-D) en el cual se inscribieron 1448 pacientes con diabetes tipo 2, índice urinario elevado de albumina a creatinina, e índice de filtración glomerular estimada disminuida (GFR 30 a 89.8 mL/minuto), randomizados a lisinopril o placebo sobre una base del tratamiento con Losartán y seguidos por una mediana de 2.2 años. Los pacientes que recibieron la combinación de losartán y lisinopril no obtuvieron ningún beneficio adicional en comparación con la monoterapia para el punto final combinado de disminución en GFR, y etapa de la enfermedad renal, o muerte, pero experimentaron un aumento de la incidencia de hipercalemia y lesión renal aguda en comparación con el grupo de la monoterapia.

En la mayoría de los pacientes ninguno de los beneficios se ha asociado con el uso de dos inhibidores del SRAA en forma concomitante. En general, se debe evitar el uso combinado de los inhibidores del SRAA. Controlar de cerca la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes a los que se les administra COZAAR y otros agentes que afecten el SRAA.

No administrar en forma conjunta aliskireno con COZAAR en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskireno con COZAAR en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 mL/minuto).

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

Embarazo

Resumen de Riesgo

COZAAR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto e incrementa la morbilidad y mortalidad del feto y del recién nacido. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan las anomalías fetales después de la exposición al uso del fármaco antihipertensivo en el primer trimestre no han señalado fármacos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. Cuando se detecte un embarazo, suspenda COZAAR lo antes posible (consulte Consideraciones Clínicas).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno y/o Embrionario/Fetal asociado a enfermedades

La hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones del parto (p. Ej., Necesidad de cesárea, hemorragia posparto). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina. Las mujeres embarazadas con hipertensión deben ser monitoreadas cuidadosamente y tratadas en consecuencia.

Reacciones adversas Fetales/Neonatales

Oligohidramnios en mujeres embarazadas que usan medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina en el segundo y tercer trimestre del embarazo puede resultar en lo siguiente: función renal fetal reducida que conduce a anuria e insuficiencia renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas, incluida hipoplasia del cráneo, hipotensión y muerte. En el caso particular de que no haya una alternativa adecuada para el tratamiento con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, comunicar a la madre el potencial riesgo para el feto.

En pacientes que toman COZAAR durante el embarazo, llevar a cabo exámenes seriados de ultrasonido para evaluar el entorno intraamniótico. La prueba fetal puede ser adecuada, en base a la semana de embarazo. Si se observan oligohidramnios, interrumpir la administración de COZAAR a menos que se considere de emergencia para la madre. Los pacientes y médicos deben estar conscientes, sin embargo, que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después que el feto ha sufrido daños irreversibles.

Observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición a COZAAR en el útero por hipotensión, oliguria e hipercalemia. En neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a COZAAR, si se produce oliguria o hipotensión, mantenga la presión arterial y la perfusión renal. Es posible que se requieran exanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.

Datos

Datos Clínicos

Losartán potásico se administró por vía oral a ratas durante el período desde el final de la gestación hasta la lactancia (desde el día 15 de gestación hasta el día 20 de la

lactancia) en dosis de 10, 25 y 100 mg/kg/día. Se ha demostrado que Losartán potásico produce reacciones adversas en fetos de ratas y ratas recién nacidas que incluyen disminución del peso corporal, desarrollo físico y conductual retardado, mortalidad y toxicidad renal. Con excepción de la ganancia de peso neonatal (que fue afectada en dosis tan bajas como 10 mg/kg/día), dosis asociadas con estos efectos excedieron 25 mg/kg/día (aproximadamente tres veces la dosis máxima recomendada en humanos de 100 mg sobre una base de mg/m²). Estos hallazgos se atribuyen a la exposición al fármaco en la última etapa de embarazo y durante la lactancia. Se demostró que se encontraban presentes niveles importantes de losartán y su metabolito activo en el plasma fetal de la rata durante el último período de gestación y en la leche de la rata.

Lactancia

Resumen de riesgo

No se sabe si losartán se excreta en la leche humana, pero se demostró que altos niveles de losartán y de su metabolito activo estaban presentes en la leche de la rata. Debido al potencial por reacciones adversas en el infante que lacta, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Se desconoce.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se puede comparar directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Hipertensión

Se ha evaluado a COZAAR para seguridad en más de 330 pacientes adultos tratados por hipertensión esencial y 4058 pacientes/sujetos en general. Más de 1200 pacientes fueron tratados durante más de seis meses y más de 800 por más de un año.

El tratamiento con COZAAR fue bien tolerado con una incidencia total de reacciones adversas similar a la del placebo. En ensayos clínicos controlados, la interrupción del tratamiento por las reacciones adversas se produjo en 2.3% de pacientes tratados con COZAAR y 3.7% de pacientes a los que se les administró placebo. En cuatro ensayos clínicos que incluyen más de 1000 pacientes a los que se les administra dosis diversas (10-150 mg) de losartán potásico y más de 300 pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con COZAAR y más comúnmente con placebo fueron: mareos (3% versus 2%), infección respiratoria alta (8% versus 7%), congestión nasal (2% versus 1%) y dolor de espalda (2% versus 1%).

Se han reportado las siguientes reacciones adversas menos comunes:

Trastornos del sistema circulatorio y linfático: Anemia

Trastornos psiquiátricos: Depresión

Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia, dolor de cabeza, trastornos del sueño, parestesia, migraña

Trastornos del oído y laberintitis: Vértigo, tinnitus.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, síncope, fibrilación auricular, CVA

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria, prurito, erupción, sensibilidad a la luz.

Trastornos de los tejidos conectivos y musculoesqueléticos: Mialgia, artralgia.

Trastornos del sistema reproductivo y mamas: Impotencia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: Edema

Tos

Tos seca persistente (con una incidencia de un porcentaje bajo) se ha asociado con el uso del inhibidor ACE y en la práctica puede ser una causa para discontinuar la terapia con el inhibidor ACE. Se llevaron a cabo dos ensayos potenciales controlados, de grupo paralelo, doble ciego, randomizados para evaluar los efectos del losartán en la incidencia de tos en pacientes hipertensos que habían experimentado tos cuando recibieron el tratamiento con el inhibidor-ACE. Los pacientes que tuvieron tos típica a causa del inhibidor-ACE cuando se sometieron a una prueba con lisinopril, cuya tos desapareció con el placebo, fueron randomizados a losartán 50 mg, lisinopril 20 mg, o cualquier placebo (un estudio, n=97) o 25 mg de hidroclorotiazida (n =135). El período del tratamiento de doble ciego duró hasta ocho semanas. La incidencia de la tos se presenta en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1:

Estudio 1*	HCTZ	Losartán	Lisinopril
Tos	25%	17%	69%
Estudio 2†	Placebo	Losartán	Lininopril
Tos	35%	29%	62%

* Demográfico = (89% caucásicos, 64% mujeres)

† Demográfico = (90% caucásicos, 51% mujeres)

Estos estudios demuestran que la incidencia de tos asociada al tratamiento con losartán, en una población en la que todos tenían tos asociada con la terapia inhibidor-ACE, es similar a esa asociada con hidroclorotiazida o tratamiento con placebo. Se ha notificado casos de tos, que incluyen nuevas pruebas positivas, en relación con el uso de losartán en experiencia posterior a la comercialización.

Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda

En el estudio Intervención de Losartán para el punto final (LIFE), las reacciones adversas con COZAAR fueron similares a aquellos que se notificaron anteriormente en pacientes con hipertensión.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

En la reducción de los puntos finales en NIDDM con el estudio de antagonistas del receptor de Angiotensina II Losartán (RENAAL) en el cual estuvieron incluidos 1513 pacientes tratados con COZAAR o placebo. Las incidencias generales de las reacciones adversas notificadas fueron similares para los dos grupos. Las interrupciones de COZAAR debido a los efectos colaterales fueron similares a las del placebo (19% para COZAAR, 24% para placebo). Las reacciones adversas, independientemente de la relación con el fármaco, se reportaron con una incidencia de $\geq 4\%$ de pacientes tratados con COZAAR y que ocurrieron con $\geq 2\%$ de diferencia en el grupo de losartán versus placebo en una experiencia de tratamiento antihipertensivo convencional, fueron astenia/fatiga, dolor de pecho, hipotensión, hipotensión ortostática, diarrea, anemia, hipercalemia, hipoglicemia, dolor de espalda, debilidad muscular e infección del tracto urinario.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se ha notificado sobre las siguientes reacciones adversas adicionales en una experiencia posterior a la comercialización con COZAAR. Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o para establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

Digestivos: Hepatitis

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: Malestar

Hematológicas: Trombocitopenia

Hipersensibilidad: Angioedema, que incluye hinchazón de la laringe y glotis, causando obstrucción del paso de aire y/o hinchazón de la cara, labios, faringe, y/o lengua se han notificado raramente en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos incluyendo inhibidores ACE. Se ha notificado vasculitis incluyendo Henoch-Schönlein púrpura. Se han notificado también reacciones anafilácticas.

Metabólicas y Nutrición: Hiponatremia

Musculoesqueléticas: Rabdomiólisis

Trastornos del Sistema Nervioso: Disgeusia

Piel: Eritroderma

Se recomienda a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 SOBREDOSIS

Se observó letalidad significativa en ratones y ratas después de la administración oral de 1000 mg/kg y 2000mg/kg, respectivamente, aproximadamente 44 y 170 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 1000 mg/kg y 2000 mg/kg, respectivamente, aproximadamente 44 y 170 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m².

Se encuentra disponible solo Información limitada con relación a sobredosis en humanos. La manifestación más probable de sobredosis sería hipotensión y taquicardia; la bradicardia podría presentarse a partir de la estimulación parasimpática (nervio vago). Si se llegara a producir una hipotensión sintomática se deberá instituir el tratamiento de ayuda.

Ni losartán ni su metabolito activo se pueden eliminar mediante hemodiálisis.

4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Angiotensina II [formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, cininasa II)] es un potente vasoconstrictor, la hormona vasoactiva primaria del sistema renina angiotensina, y un importante componente en la fisiopatología de la hipertensión. Esto también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Losartán y su principal metabolito activo bloquean el vasoconstrictor y los efectos de secreción de aldosterona de la angiotensina II bloqueando selectivamente el enlace de la angiotensina II para el receptor AT₁ hallado en muchos tejidos (por ejemplo, músculo liso vascular, glándula suprarrenal). También hay un receptor AT₂ hallado en muchos tejidos pero no se conoce su asociación con la homeostasis cardiovascular. Ni Losartán ni su principal metabolito activo presentan ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT₁, y ambos tienen mucha mayor afinidad (aproximadamente 1000 veces) para el receptor AT₁ que para el receptor AT₂. Los estudios de enlace in vitro indican que losartán es un inhibidor competitivo y reversible del receptor AT₁. El metabolito activo es de 10 a 40 veces más potente por peso que el losartán y parece ser un inhibidor reversible, no competitivo del receptor AT₁.

Ni Losartán ni su metabolito activo inhiben ACE (cininasa II, la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina), ni enlazan o bloquean otros receptores hormonales o canales de iones conocidos por su importancia en la regulación cardiovascular.

4.2. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Losartán inhibe el efecto presor de las infusiones de angiotensina II (así como la angiotensina I). Una dosis de 100 mg inhibe el efecto presor en casi 85% en el pico con una inhibición de 25-40% que persiste durante 24 horas. El retiro de la retroalimentación negativa de la angiotensina II causa una actividad renina doble o triple en plasma y la consecuente elevación en la concentración del plasma de la angiotensina II en pacientes con hipertensión. Losartán no afecta la respuesta a la bradicinina, mientras los inhibidores ACE sí aumentan la respuesta a la bradicinina. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona caen luego de la administración de losartán. A pesar del efecto de losartán en la secreción de la aldosterona, se observó un efecto muy pequeño en el potasio sérico.

El efecto del losartán está sustancialmente presente dentro de una semana pero en algunos estudios el efecto máximo se produce de 3 a 6 semanas. En estudios de seguimiento a largo plazo (sin control de placebo) el efecto de losartán pareció poder mantenerse hasta por un año. No hay un aparente efecto de rebote después del retiro abrupto de losartán. No hubo básicamente ningún cambio en la frecuencia cardíaca media en pacientes tratados con losartán en ensayos controlados.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II, ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, por el contrario, se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. ALTITUDE (Aliskireno Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

4.3 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: Luego de la administración oral, losartán es bien absorbido y se somete a metabolismo sustancial de primer paso. La biodisponibilidad sistémica de losartán es aproximadamente 33%. Las concentraciones en el pico principal de losartán y de su metabolito activo se alcanzan en una hora y en 3-4 horas respectivamente. Mientras las concentraciones máximas en el plasma de losartán y su metabolito activo son aproximadamente iguales, la AUC (área bajo la curva) del metabolito es aproximadamente cuatro veces tan grande como la de losartán. Una comida detiene la absorción de losartán y disminuye su C_{max} pero solo tiene efectos menores en el AUC de losartán o en el AUC del metabolito (~10% de disminución). La farmacocinética de losartán y su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartán de hasta 200 mg y no cambia a través del tiempo.

Distribución: El volumen de distribución de losartán y el metabolito activo es de aproximadamente 34 litros y 12 litros, respectivamente. Ambos, losartán y su metabolito activo se enlazan en gran medida a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, con fracciones libres de plasma de 1.3% y 0.2%, respectivamente. El enlace a las proteínas plasmáticas es constante durante el rango de concentración logrado con dosis recomendadas. Los estudios *in ratas* indican que losartán atraviesa deficientemente la barrera hematoencefálica.

Metabolismo: Losartán es un agente oral activo que se somete al metabolismo sustancial de primer paso mediante enzimas citocromo P450. Este es convertido, en parte, en un metabolito de ácido carboxílico activo que es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de la angiotensina II que sigue el tratamiento de losartán. Aproximadamente 14% de una dosis de losartán administrada oralmente se convierte en el metabolito activo. Además del metabolito de ácido carboxílico activo, se forman varios metabolitos inactivos. Los estudios *in vitro* indican que el citocromo P450 2C9 y 3A4 están involucrados en la biotransformación de losartán a sus metabolitos.

Eliminación: La depuración plasmática total de losartán y el metabolito activo es de aproximadamente 600 mL/minuto y 50 mL/minuto, respectivamente, con depuración renal de aproximadamente 75 mL/minuto y 25 mL/minuto, respectivamente. La vida media terminal de losartán es de aproximadamente dos horas y la del metabolito es de alrededor de 6-9 horas. Después de las dosis únicas de losartán administrado por vía oral, aproximadamente 4% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina y cerca de 6% se excreta a través de la orina como metabolito activo. La excreción biliar contribuye a la eliminación de losartán y sus metabolitos.

Luego de la administración oral de losartán marcado con ^{14}C , aproximadamente 35% de radioactividad se recupera en la orina y aproximadamente 60% en las heces. Después de una dosis intravenosa de losartán macado con ^{14}C , aproximadamente 45% de la radioactividad se recupera en la orina y 50% en las heces. Ni losartán ni su metabolito se acumulan en el plasma luego que se repite la administración una vez al día.

Poblaciones Específicas

Pediátricas: Los parámetros farmacocinéticos después de dosis múltiples de losartán (dosis promedio 0.7 mg/kg, rango 0.36 a 0.97 mg/kg) como un comprimido recubierto para 25 pacientes hipertensos entre las edades de 6 a 16 años se presentan en la Tabla 4 a continuación. La farmacocinética de losartán y su metabolito activo fueron generalmente similares a través de los grupos etarios estudiados y similar a la información farmacocinética histórica en adultos. Los parámetros principales de farmacocinética en adultos y niños se presentan en la tabla siguiente:

Tabla 2: Parámetros Farmacocinéticos en Adultos y Niños Hipertensos entre las edades de 6 a 16 años luego de dosis múltiples

	Adultos a los que se administró 50 mg una vez al día durante 7 días N = 12		Niños entre las edades de 6 a 16 años a los que se les administró 0.7 mg/kg una vez al día durante 7 días N = 25	
	Compuesto padre	Metabolito activo	Compuesto padre	Metabolito activo
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)*	442 ± 173	1685 ± 452	368 ± 169	1866 ± 1076
C _{MAX} (ng/mL)*	224 ± 82	212 ± 73	141 ± 88	222 ± 127
T _{1/2} (h) [†]	2.1 ± 0.70	7.4 ± 2.4	2.3 ± 0.8	5.6 ± 1.2
T _{PEAK} (h) [‡]	0.9	3.5	2.0	4.1
CL _{REN} (mL/min)*	56 ± 23	20 ± 3	53 ± 33	17 ± 8

* Media ± desviación estándar

- † Media armónica y la desviación estándar
- ‡ Mediana

La biodisponibilidad de la formulación de la suspensión se comparó con los comprimidos de losartán en adultos saludables. La suspensión y el comprimido son similares en su biodisponibilidad con respecto a ambos, losartán y el metabolito activo [ver DOSIFICACIÓN Y VIA DE ADMINISTRACIÓN, *Preparación de la Suspensión (para 200 mL de una suspensión de 2.5 mg/mL)* (3.2)].

Geriátrica y de Género: La farmacocinética de losartán ha sido investigada en personas mayores (65-75 años) y de ambos géneros. Las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo son similares en ancianos y jóvenes hipertensos. Las concentraciones plasmáticas de losartán fueron aproximadamente dos veces mayor en mujeres hipertensas que hombres hipertensos, pero las concentraciones del metabolito activo fueron similares en hombre y mujeres. No es necesaria ninguna regulación de la dosis [ver DOSIFICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, *Hipertensión* (3.2)].

Raza: No se han estudiado aún las diferencias farmacocinéticas relacionadas con la raza [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Raza* (3.4)].

Insuficiencia renal: Luego de la administración oral, las concentraciones de plasma en las AUCs de losartán y su metabolito activo se incrementaron en 50-90% en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 74 mL/minuto) o moderada (depuración de creatinina de 30 a 49 mL/minuto) insuficiencia renal. En el presente estudio, la depuración renal se redujo en 55-85% para ambos, losartán y su metabolito activo en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Ni losartán ni su metabolito activo pudieron ser retirados mediante hemodiálisis [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Deterioro de la función renal e insuficiencia renal* (3.4)].

Insuficiencia hepática: Luego de la administración oral en pacientes con cirrosis alcohólica del hígado leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo fueron, respectivamente, 5-veces y aproximadamente 1.7-veces mayores que en los hombres jóvenes voluntarios. En comparación con sujetos normales la depuración plasmática total de losartán en pacientes con insuficiencia hepática fue de aproximadamente 50% menor y la biodisponibilidad oral fue aproximadamente el doble. Utilizar una dosis de inicio de 25 mg para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. COZAAR no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver DOSIFICACIÓN Y VIA DE ADMINISTRACIÓN, *Modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática* (3.2) y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Insuficiencia hepática* (3.4)].

Interacciones del fármaco

No se ha encontrado ninguna interacción clínicamente significativa del fármaco en los estudios de losartán potásico con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. Sin embargo, se ha demostrado que la rifampicina disminuye el AUC de losartán y su metabolito activo en 30% y 40%, respectivamente. Fluconazol, un inhibidor del citocromo P450 2C9, disminuyó el AUC del metabolito activo en aproximadamente 40%, pero aumentó el AUC de losartán en aproximadamente 70% luego de dosis múltiples. La conversión de losartán a su metabolito activo después de la administración intravenosa no es afectada por ketoconazol, un inhibidor de P450 3A4. El AUC del metabolito activo luego de losartán por vía oral no fue afectada por eritromicina, un inhibidor de P450 3A4, pero el AUC de losartán fue aumentada en 30%.

Las consecuencias farmacodinámicas de uso concomitante de losartán e inhibidores de P450 2C9 no han sido examinadas. Se ha demostrado que los sujetos que no metabolizan el losartán a metabolito activo tienen un defecto específico y raro en el citocromo P450 2C9. Esta información sugiere que la conversión de losartán a su metabolito activo es mediada principalmente por P450 2C9 y no por P450 3A4.

4.4 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

Hipertensión

Hipertensión en adultos

Los efectos antihipertensivos de COZAAR se demostraron principalmente en 4 ensayos de 6 a 12 semanas, controlados con placebos, de dosis de 10 a 150 mg por día en pacientes con líneas de base de la presión arterial diastólica de 95-115. Los estudios permitieron comparaciones de las dos dosis (50 – 100 mg/día) como regímenes de una vez al día o dos veces al día, comparaciones de pico y efectos mínimos y comparaciones por la respuesta por género, edad y raza. Tres estudios adicionales examinaron los efectos antihipertensivos de losartán e hidroclorotiazida en combinación.

Los cuatro estudios de monoterapia de losartán incluyeron un total de 1075 pacientes randomizados para varias dosis de losartán y 334 para placebo. Las dosis de 10 y 25 mg produjeron efectos en el pico (6 horas después de la dosificación) pero pequeñas e inconsistentes respuestas mínimas (24 horas). Dosis de 50, 100 y 150 mg una vez al día proporcionaron disminución de la media sistólica/diastólica estadísticamente significativa en la presión arterial, comparada con el placebo en el rango de 5.5-10.5/3.5-7.5 mmHg, con la dosis de 150 mg sin dar mayor efecto que 50-100 mg. La dosificación de dos veces al día 50-100 mg/día dio respuestas mínimas consistentemente más grandes que la dosificación de una vez al día en la misma dosis total. Los efectos en el pico (seis horas) fueron uniformes, pero de manera moderada, más grandes que los efectos mínimos, con la relación de punto mínimo a pico para respuestas sistólicas y diastólicas de 50-95% y 60-90% respectivamente.

La adición de una dosis baja de hidroclorotiazida (12.5 mg) a losartán 50 mg una vez al día dio como resultado reducciones de la presión arterial ajustada para placebo de 15.5/9.2 mmHg.

Los análisis de subgrupos de pacientes por edad, género y raza demostraron que hombres y mujeres, pacientes mayores y menores de 65 años, tuvieron generalmente respuestas similares. COZAAR fue efectivo al reducir la presión arterial independientemente de la raza, aunque el efecto fue algo menor en los pacientes de raza negra (generalmente una población de renina-baja).

Hipertensión pediátrica

El efecto antihipertensivo de losartán fue estudiado en un ensayo con 177 pacientes hipertensos pediátricos entre 6 y 16 años de edad. Los niños que pesaban <50 kg recibieron 2.5, 25, o 50 mg de losartán diariamente y pacientes que pesaban ≥50 kg recibieron 5, 50 o 100 mg de losartán diariamente. A los niños, en el grupo de dosis más baja, se les administró losartán en una formulación de suspensión [ver DOSIFICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, *Hipertensión* (3.2)]. La mayoría de los niños tenían hipertensión asociada a enfermedad renal y urogenital. La presión diastólica (SiDBP) al momento del ingreso en el estudio era más alta que el nivel percentil 95 para la edad, género y estatura del paciente. Al final de las tres semanas, losartán redujo la presión sistólica y diastólica, medida en el punto mínimo, de una forma dependiente de la dosis. En general, las dos dosis más altas (25 a 50 mg en pacientes <50 kg; 50 a 100 mg en pacientes ≥50 kg) presión diastólica reducida en 5 a 6 mmHg más que la dosis más baja utilizada (2.5 mg en pacientes <50 kg; 5 mg. en pacientes ≥50 kg). La dosis más baja, correspondiente a una dosis diaria promedio de 0.07 mg/kg no pareció ofrecer eficacia antihipertensiva consistente. Cuando los pacientes fueron randomizados para continuar con losartán en las dos dosis más altas o con placebo después de las tres semanas de tratamiento, la presión diastólica mínima se elevó en pacientes con placebo entre 5 y 7 mmHg más que los pacientes randomizados para continuar con losartán. Cuando la dosis baja de losartán fue retirada aleatoriamente, la elevación en la presión diastólica mínima fue la misma en pacientes que recibieron placebo y en aquellos que continuaron con losartán, sugiriendo nuevamente que la dosis más baja no tuvo significativa eficacia antihipertensiva. En general, no se detectaron diferencias significativas en el efecto

antihipertensivo general de losartán cuando los pacientes fueron analizados de acuerdo a su edad (<, ≥ de 12 años) o género. Mientras la presión se redujo en todos los subgrupos raciales examinados, muy pocos pacientes no blancos fueron incorporados para comparar la respuesta a la dosis de losartán en el subgrupo de no blancos.

Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda

El estudio LIFE fue un estudio multinacional, doble ciego que compara COZAAR y atenolol en 9193 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda documentada con ECG. Los pacientes con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular dentro de los seis meses anteriores a la randomización fueron excluidos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una vez al día COZAAR de 50 mg o atenolol de 50 mg. Si la presión objetivo no se alcanzó (<140/90 mmHg), primero se añadió hidroclorotiazida (12.5) y, si fuera necesario, la dosis de COZAAR o atenolol fue luego aumentada a 100 mg una vez al día. Si fuera necesario, otros tratamientos antihipertensivos (por ejemplo, aumento en dosis de tratamiento de hidroclorotiazida para 25 mg o adición de otro tratamiento diurético, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores alfa o agentes que actúan centralmente pero no inhibidores ACE, antagonistas de angiotensina II, o beta-bloqueadores) fueron añadidos al régimen de tratamiento para alcanzar la presión objetivo.

De los pacientes randomizados, 4963 (54%) fueron mujeres y 553 (6%) fueron de raza negra. La edad promedio fue de 67 años con 5704 (62%) edad ≥65. Al inicio del estudio, 1195 (13%) tenían diabetes; 1326 (14%) tenían hipertensión sistólica aislada, 1469 (16%) tenían enfermedad coronaria y 728 (8%) tenían enfermedad cerebrovascular. La presión media basal fue de 174/98 mmHg en ambos grupos de tratamiento. La longitud media del seguimiento fue de 4.8 años. Al final del estudio o en la última visita antes de un punto final primario, 77% del grupo tratado con COZAAR y 73% del grupo tratado con atenolol estuvieron todavía tomando el medicamento de estudio. De los pacientes que estaban aún tomando el fármaco del estudio, las dosis promedio de COZAAR y atenolol fueron ambas alrededor de 80 mg/día y 15% estuvieron tomando atenolol o losartán como monoterapia, mientras 77% estuvieron también recibiendo hidroclorotiazida (en una dosis promedio de 20 mg/día en cada grupo). La reducción de la presión arterial medida al punto mínimo fue similar para ambos grupos de tratamiento, pero la presión no se midió a ninguna otra hora del día. Al final del estudio o en la última visita antes de un punto final primario, la presión promedio fue de 144.1/81.3 mmHg para el grupo tratado con COZAAR y 145.4/80.9 mmHg para el grupo tratado con atenolol; la diferencia en la presión sistólica (SBP) de 1.3 mmHg fue significativa ($p < 0.001$), mientras la diferencia de 0.4 mmHg en presión diastólica (DBP) no fue significativa ($p = 0.098$).

El punto final primario fue la primera aparición de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal o infarto de miocardio no fatal. Los pacientes con eventos no fatales permanecieron en el ensayo, de manera que también hubo un examen del primer evento de cada tipo aún si este no fue el primer evento (por ejemplo, un accidente cerebrovascular luego de un infarto inicial de miocardio se contaría en el análisis de los accidentes cerebrovasculares). El tratamiento con COZAAR resultó en una reducción de 13% ($p = 0.021$) en riesgo del punto final primario comparado con el grupo con atenolol (ver Figura 1 y Tabla 3); esta diferencia fue principalmente el resultado de un efecto en un accidente cerebrovascular fatal y no fatal. El tratamiento con COZAAR redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en 25% en relación con atenolol ($p = 0.001$) (ver figura 2 y tabla 3).

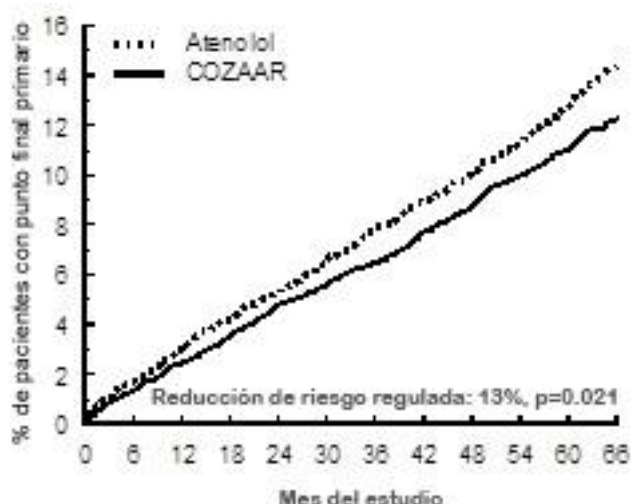


Figura 1: Estimados de Kaplan-Meier del punto final primario del tiempo para muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal, o infarto de miocardio no fatal en los grupos tratados con COZAAR y atenolol. La reducción de riesgo se regula según el puntaje de riesgo de Framingham para la línea base y el nivel de hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica.

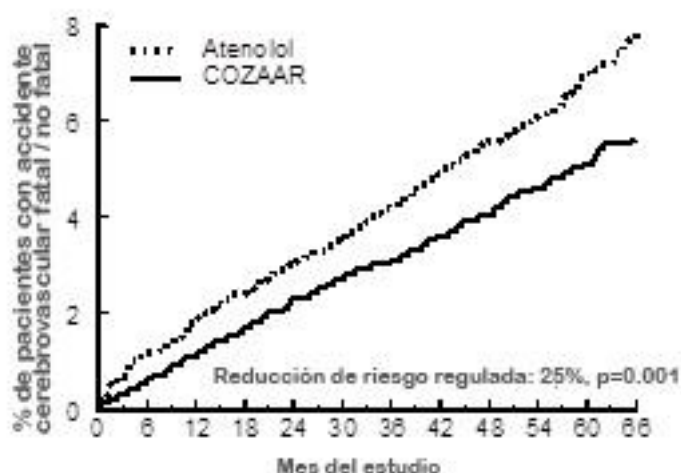


Figura 2: Estimados de Kaplan-Meier del tiempo para, accidente cerebrovascular fatal y no fatal en los grupos tratados con COZAAR y atenolol. La reducción de riesgo se regula según el puntaje de riesgo de Framingham para la línea base y el nivel de hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica.

La Tabla 3 nos muestra los resultados para el punto final del primario combinado y los puntos finales individuales. El punto final primario fue la primera aparición de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte cardiovascular, analizada usando un enfoque ITT. La tabla muestra el número de eventos por cada componente en dos diferentes maneras. Los componentes del punto final primario (como un primer evento) cuenta solo los eventos que definen el punto final primario, mientras que los puntos finales secundarios, cuentan todos los primeros eventos de un tipo en particular, sea que fueron o no precedidos por un tipo de evento diferente.

Tabla 3: Incidencia de eventos de puntos finales primarios

	COZAAR		Atenolol		Reducción de riesgo †	IC 95%	p-Valor
	N (%)	Índice*	N (%)	Índice*			
Punto final primario combinado							

	508 (11)	23.8	588 (13)	27.9	13%	2% a 23%	0.021
Componentes del punto final primario combinado (como primer evento)							
Accidente cerebrovascular (no fatal)	209 (5)		286 (6)				
Infarto de miocardio (no fatal)	174 (4)		168 (4)				
Mortalidad cardiovascular	125 (3)		134 (3)				
Puntos finales secundarios (cualquier momento del estudio)							
Accidente cerebrovascular (fatal / no fatal)	232 (5)	10.8	309 (7)	14.5	25%	11% a 37%	0.001
Infarto del miocardio (fatal / no fatal)	198 (4)	9.2	188 (4)	8.7	-7%	-13% a 12%	0.491
Mortalidad cardiovascular	204 (4)	9.2	234 (5)	10.6	11%	-7% a 27%	0.206
Debido a enfermedad coronaria (CHD)	125 (3)	5.6	124 (3)	5.6	-3%	-32% a 20%	0.839
Debido a accidente cerebrovascular	40(1)	1.8	62(1)	2.8	35%	4% a 67%	0.032
Otros †	39(1)	1.8	48(1)	2.2	16%	-28% a 45%	0.411

*Índice por 1000 pacientes-años de seguimiento

†Regulado según el puntaje de riesgo de Framingham para la línea base y nivel de hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica

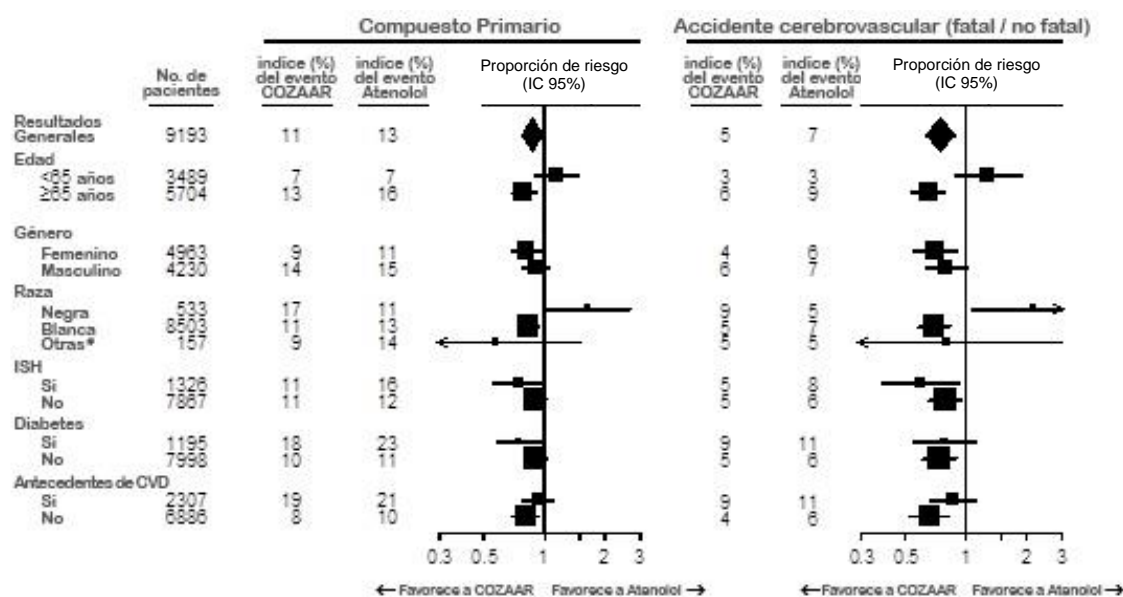
‡Muerte debido a insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular no coronaria, embolia pulmonar o alguna causa cardiovascular que no sea accidente cerebrovascular ni enfermedad coronaria

Aunque el estudio LIFE favoreció a COZAAR en relación con atenolol con respecto al punto final primario ($p = 0.021$), este resultado procede de un estudio individual y, por lo tanto, es menos trascendente que la diferencia entre COZAAR y placebo. Aunque no se ha medido directamente, la diferencia entre COZAAR y placebo es trascendente porque existe evidencia de que atenolol es efectivo por sí mismo (versus placebo) para reducir eventos cardiovasculares, incluyendo accidentes cerebrovasculares en pacientes con hipertensión.

Otros puntos finales clínicos del estudio LIFE fueron: mortalidad total, hospitalización por insuficiencia cardíaca o angina de pecho, procedimientos de revascularización coronarios o periféricos, y resucitación de paro cardíaco. No hubo diferencias significativas en los índices de estos puntos finales entre los grupos de COZAAR y Atenolol.

Para el punto final primario y el accidente cerebrovascular, los efectos de COZAAR en subgrupos de pacientes definidos por edad, género, raza y presencia o ausencia de hipertensión sistólica aislada (ISH), diabetes y antecedentes de historia de enfermedad cardiovascular (CVD) se muestran en la Figura 3 a continuación. Los análisis del subgrupo pueden ser difíciles de interpretar y no se conoce si estos representan diferencias verdaderas o efectos al azar.

Figura 3: Eventos del Punto final Primario[†] dentro de subgrupos demográficos



Los símbolos son proporcionales al tamaño de la muestra

*Otros incluyen asiáticos, hispanos, mestizos, indios, nativos americanos, europeos.

†Regulado según el puntaje de riesgo de Framingham para la línea base y nivel de hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica.

Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2

El estudio RENAAL fue un estudio aleatorio, controlado por placebo, doble ciego, multicentro llevado a cabo a nivel mundial en 1513 pacientes con diabetes tipo 2 y con nefropatía (definido como creatinina sérica 1.3 a 3.0 mg/dL en mujeres u hombres ≤60 kg y 1.5 a 3.0 mg/dL en hombres de >60 kg y proteinuria [índice de albumina-creatinina urinaria ≥300 mg/g]).

Los pacientes fueron randomizados para recibir COZAAR 50 mg una vez al día o placebo sobre una base de tratamiento antihipertensivo convencional que excluye a los inhibidores ACE y antagonistas de la angiotensina II. Después de un mes, se instruyó a los investigadores para titular el fármaco de estudio a 100 mg una vez al día si no se alcanzaba la presión mínima objetivo (140/90 mmHg). En general, 72% de pacientes recibieron dosis de 100 mg diarios más del 50% del tiempo que ellos estuvieron con el fármaco de estudio. Debido a que el estudio fue diseñado para lograr igualar el control de la presión en ambos grupos, otros agentes antihipertensivos (diuréticos, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores alfa o beta, y agentes de acción central) podrían agregarse si fuera necesario en ambos grupos. Se hizo el seguimiento de los pacientes por un tiempo promedio de 3.4 años.

La población de estudio fue diversa con respecto a la raza (asiáticos 16.7%, raza negra 15.2%, hispanos 18.3%, blancos 48.6%). En general, el 63.2% de los pacientes eran hombres, y 66.4% eran menores de 65 años. Casi todos los pacientes (96.6%) tenían antecedentes de hipertensión, y los pacientes ingresaron al ensayo con un promedio de creatinina sérica de 1.9 mg/dL y proteinuria media (albúmina/creatinina urinaria) de 1808 mg/g en la línea base.

El punto final primario del estudio era el tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ESRD) (necesita diálisis o trasplante), o muerte. El tratamiento con COZAAR resultó en una reducción del riesgo del 16% en este punto final (ver Figura 4 y Tabla 4). El tratamiento con COZAAR también redujo la aparición de la duplicación sostenida de la creatinina sérica en 25% y ESRD en 29% como puntos finales separados, pero no tuvieron efecto en la mortalidad general (ver Tabla 4).

La presión arterial basal media fue de 152/82 mmHg para COZAAR incluido el tratamiento hipertensivo convencional y 153/82 mmHg para placebo incluido el tratamiento antihipertensivo convencional. Al final del estudio las presiones promedio fueron de 143/76 mmHg para el grupo tratado con COZAAR y 146/77 mmHg para el grupo tratado con el placebo.

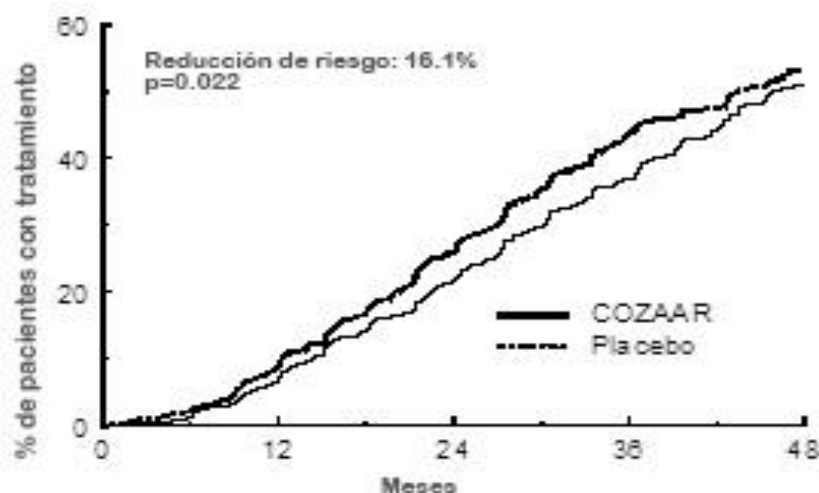


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para el punto final primario combinado de la duplicación de creatinina sérica, enfermedad renal en etapa terminal (necesidad de diálisis o trasplante) o muerte.

Tabla 4: Incidencia de eventos de puntos finales primarios

	Incidencia		Reducción del riesgo	I.C 95%	p-Valor
	Losartán	Placebo			
Punto final primario combinado	43,5%	47.1%	16.1%	2.3% a 27.9%	0.022
Duplicación de creatinina sérica, ESRD y aparición de muerte como primer evento					
Duplicación de creatinina sérica	21.6%	26.0%			
ESRD	8.5%	8.5%			
Muerte	13.4%	12.6%			
Incidencia general de duplicación de creatinina sérica, ESRD y muerte					
Duplicación de creatinina sérica	21.6%	26.0%	25.3%	7.8% a 39.4%	0.006
ESRD	19.6%	25.5%	28.6%	11.5% a 42.4%	0.002
Muerte	21.0%	20.3%	-1.7%	-26.9% a 18.6%	0.884

Los puntos finales secundarios del estudio fueron el cambio en la proteinuria, cambio en el índice de progreso de la enfermedad renal, y compuesto de morbilidad y mortalidad de causas cardiovasculares (hospitalización para insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, revascularización, accidente cerebral, hospitalización para angina inestable, o muerte cardiovascular). En comparación con el placebo, COZAAR redujo de manera significativa la proteinuria en un promedio de 34%, un efecto que fue evidente en un período de tres meses de tratamiento de inicio, y significativamente se redujo la tasa de disminución en el índice de filtración glomerular durante el estudio en 13%, según lo medido por la reciprocidad de la concentración de creatinina sérica. No hubo diferencia significativa en la incidencia del punto final combinado de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los efectos favorables de COZAAR se pudieron ver en pacientes que tomaban también otros medicamentos antihipertensivos (no se permitieron los antagonistas del receptor de la angiotensina II ni los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), los agentes hipoglucémicos orales y agentes reductores de lípidos.

Para el punto final primario y ESRD, los efectos de COZAAR en los subgrupos de pacientes definidos por edad, género y raza se presentan en la Tabla 5 que se muestra a continuación. Los análisis de subgrupos pueden ser difíciles de interpretar y no se sabe si estos representan diferencias verdaderas o efectos al azar.

Tabla 5: Resultados de eficacia dentro de subgrupos demográficos

	No. de pacientes	Punto final primario combinado			ESRD		
		Índice de tratam. con COZAAR %	Índice de tratam. con placebo %	Proporción de riesgo (IC 95%)	Índice de tratam. con COZAAR %	Índice de tratam. con placebo %	Proporción de riesgo (IC 95%)
Resultados generales	1513	43.5	47.1	0.84 (0.72, 0.98)	19.6	25.5	0.71 (0.58, 0.89)
Edad							
<65 años	1005	44.1	49.0	0.78 (0.65, 0.94)	21.1	28.5	0.67 (0.52, 0.86)
≥65 años	508	42.3	43.5	0.98 (0.75, 1.28)	16.5	19.6	0.85 (0.56, 1.28)
Género							
Femenino	557	47.8	54.1	0.76 (0.60, 0.96)	22.8	32.8	0.60 (0.44, 0.83)
Masculino	956	40.9	43.3	0.89 (0.73, 1.09)	17.5	21.5	0.81 (0.60, 1.08)
Raza							
Asiática	252	41.9	54.8	0.66 (0.45, 0.95)	18.8	27.4	0.63 (0.37, 1.07)
Negra	230	40.0	39.0	0.98 (0.65, 1.50)	17.6	21.0	0.83 (0.46, 1.52)
Hispana	277	55.0	54.0	1.00 (0.73, 1.38)	30.0	28.5	1.02 (0.66, 1.59)
Blanca	735	40.5	43.2	0.81 (0.65, 1.01)	16.2	23.9	0.60 (0.43, 0.83)

5. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Celulosa Microcristalina
 Lactosa Monohidratada
 Almidón Pregelatinizado
 Estearato de Magnesio

Recubrimiento:

Hidroxipropilcelulosa
 Hipromelosa
 Dióxido de Titanio
 Cera Carnauba
 Agua purificada*

*Se elimina durante el proceso.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto luego de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

COZAAR® 50 mg: Almacenar por debajo de los 30°C. Proteger de la luz.

COZAAR® 100 mg: Almacenar entre 15°C y 30°C. Conservar en el empaque original para protegerlo de la luz.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

COZAAR® 50 mg y COZAAR® 100 mg: Caja de cartón x 30 comprimidos recubiertos en envase blíster de PVC/PE/PVDC blanco y aluminio plateado.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Ninguna conocida.

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

ORGANON BIOSCIENCES PERU S.R.L.

Teléfono: 080053000

FECHA DE REVISIÓN: 10/2021