

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

COZAAREX D®

50/12,5 mg - 100/12,5 mg - 100/25 mg

Losartán potásico/Hidroclorotiazida

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de COZAAREX D 50/12,5 mg contiene: **Losartán Potásico 50; Hidroclorotiazida 12,5 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 87,70 mg; Lactosa hidratada 63,13 mg; Almidón pregelatinizado 34,92 mg; Estearato de magnesio 1,75 mg; Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica) 3,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,00 mg; Dióxido de Titanio 1,39 mg; Amarillo de quinolina laca aluminica 0,11 mg; Cera carnauba 0,05 mg.

Cada comprimido recubierto de COZAAREX D 100/12,5 mg contiene: **Losartán Potásico 100 mg; Hidroclorotiazida 12, 5 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 148,4 mg; Lactosa hidratada 88,4 mg; Almidón pregelatinizado 47,86 mg; Estearato de magnesio 2,8 mg; Hidroxipropilcelulosa 4,8 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 4,8 mg; Dióxido de titanio 2,4 mg; Cera carnauba 0,04 mg.

Cada comprimido recubierto de COZAAREX D 100/25 mg contiene: **Losartán Potásico 100 mg; Hidroclorotiazida 25 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 175,40 mg; Lactosa hidratada 126,26 mg; Almidón pregelatinizado 69,84 mg; Estearato de magnesio 3,50 mg; Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica) 6,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6,00 mg; Dióxido de titanio 2,93 mg; Amarillo de quinolina laca aluminica 0,07 mg; Cera carnauba 0,05 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Según el Código ATC se encuadra como: C09DA01 – Antihipertensivos – Antagonistas de la Angiotensina II en combinación.

CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Losartán-hidroclorotiazida

Los principios activos de COZAAREX D 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 AT₁ existentes en muchos tejidos (por ejemplo, músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT₂, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.

El losartán es un compuesto sintético potente, activo por vía oral. Los bioensayos de unión y farmacológicos han mostrado que se une selectivamente al receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones de importancia fisiológica de la angiotensina II, independientemente del origen o de la vía de síntesis de ésta. En contraste con algunos péptidos antagonistas de la angiotensina II, el losartán no tiene ningún efecto agonista.

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

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.

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 del 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 excreta 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 C¹⁴, la radioactividad circulante en plasma es primariamente atribuida al losartán y su metabolito activo. Se vio una conversión mínima del losartán a su metabolito activo en aproximadamente el uno por ciento de los individuos estudiados.

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

Eliminación

Losartán

Los clearances plasmáticos del losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 600 ml/min y 50 ml/min, respectivamente. Los clearances renales de losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 74 ml/min y 26 ml/min, respectivamente. Cuando el losartán es administrado oralmente, aproximadamente el 4 % de la dosis es 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 poliexponencialmente con una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante una dosis diaria con 100 mg, ni el losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en plasma.

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

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.

INDICACIONES

Hipertensión

COZAAREX D está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado.

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

COZAAREX D es una combinación de losartán (COZAAREX) e hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda el losartán, frecuentemente en combinación con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada, de muerte cardiovascular, ACV e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver RAZA).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

COZAAREX D se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

COZAAREX D se puede administrar con o sin alimentos.

Hipertensión

La dosis usual de comienzo y de mantenimiento de COZAAREX D es de un comprimido de COZAAREX D 50/12,5 mg (losartán 50 mg/ hidroclorotiazida 12,5 mg) administrado una sola vez al día. Para los pacientes que no responden en forma adecuada a COZAAREX D 50/12,5 mg, la dosis se puede aumentar a un comprimido de COZAAREX D 100/25 mg (losartán 100 mg/ hidroclorotiazida 25 mg) una vez al día o dos comprimidos de COZAAREX D 50/12,5 mg, una vez al día. La dosis máxima es de un comprimido por día de COZAAREX D 100/25 mg o de dos comprimidos diarios de COZAAREX D 50/12,5 mg. En general, el efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las tres semanas siguientes a la iniciación del tratamiento. COZAAREX D 100/12,5 mg (losartán 100 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg) está disponible para aquellos pacientes en los cuales se ha elevado la dosis de COZAAREX a 100 mg, y que aún requieren un control adicional de su presión sanguínea.

El tratamiento con COZAAREX D no debe iniciarse en pacientes con depleción de volumen intravascular (por ejemplo, los tratados con altas dosis de diuréticos).

COZAAREX D no está recomendado en pacientes con falla renal severa (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min) o en pacientes con falla hepática.

No es necesario el ajuste de dosis de COZAAREX D 50/12,5 mg en pacientes añosos. COZAAREX D 100/25 no debería administrarse como terapia inicial en pacientes añosos.

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

La dosis de inicio habitual es de 50 mg de losartán una vez al día. Si no se alcanzan los objetivos de reducción de la presión sanguínea con 50 mg de losartán, debe elevarse la dosis de tratamiento, usando una combinación de losartán y una baja dosis de hidroclorotiazida (12,5 mg), y luego, de requerirse, se puede incrementar la dosis de losartán a 100 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis debe incrementarse a losartán 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg una vez al día. COZAAREX D 50/12,5 mg y COZAAREX D 100/25 mg son combinaciones alternativas fijas para pacientes que deberán tratarse con losartán e hidroclorotiazida en forma concomitante.

Hipertensión severa (PAD ≥ 110 mm Hg)

La dosis inicial de tratamiento con COZAAREX D en hipertensión severa es de un comprimido de COZAAREX D 50/12,5 mg una vez al día. Para los pacientes que no respondan en forma adecuada a COZAAREX D 50/12,5 mg luego de 2 a 4 semanas de tratamiento, la dosis se puede incrementar a un comprimido de COZAAREX D 100/25 mg una vez al día. La dosis máxima es de un comprimido de COZAAREX D 100/25 mg una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

COZAAREX D está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- Pacientes con anuria.
- Pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Losartán-hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

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

Hipersensibilidad: Angioedema. (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Deterioro hepático o renal

No se recomienda administrar COZAAREX D a pacientes con deterioro hepático y/o con deterioro renal severo (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min.) (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Losartán

Deterioro de la función renal

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

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

Aumentos en el potasio sérico

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

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Tal como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, puede ocurrir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Los pacientes deberán ser observados en busca de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, p.ej., depleción del volumen circulante, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómitos intercurrentes. En tales pacientes, deberán llevarse a cabo determinaciones periódicas de los electrolitos séricos, con intervalos apropiados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosificación de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar elevaciones intermitentes y leves del calcio sérico. La presencia de hipercalcemia elevada puede ser la manifestación de un hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas deberá ser discontinuado antes de llevar a cabo pruebas de función paratiroidea.

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

En ciertos pacientes, el tratamiento con tiazidas puede desencadenar hiperuricemia y/o gota. Dado que losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios epidemiológicos se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales [BCC] y escamoso carcinoma de células [SCC]) con una dosis acumulada creciente de hidroclorotiazida. Las acciones fotosensibilizantes de hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel no melanoma.

Se debe informar a los pacientes que toman hidroclorotiazida del riesgo de cáncer de piel no melanoma y aconsejar sobre tomar medidas preventivas para reducir la exposición al sol y a la luz artificial UVA. Los pacientes deben revisar regularmente su piel para detectar nuevas lesiones y reportar de inmediato lesiones de piel sospechosas a sus médicos para su evaluación. El uso de hidroclorotiazida también puede necesitar ser reconsiderado en pacientes que han experimentado cáncer de piel no melanoma anterior. (Ver también efectos secundarios.)

Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Se han reportado exacerbaciones o activaciones del lupus eritematoso sistémico, con el uso de tiazidas.

EMBARAZO

Las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar daños o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta un embarazo, discontinuar la administración de COZAAREX D, tan pronto como sea posible.

Si bien no existe experiencia sobre el uso de COZAAREX D en mujeres embarazadas, los estudios realizados con losartán potásico en animales, han demostrado lesiones y muerte fetal y neonatal, que al parecer son mediadas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano, la perfusión del riñón fetal, que depende del desarrollo del sistema renina angiotensina, comienza en el segundo trimestre del embarazo; por lo que, el riesgo para el feto es mayor si COZAAREX D 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 de embarazo produce una reducción en la función renal fetal y un incremento en la morbilidad y mortalidad tanto fetal como neonatal. La presencia de oligohidramnios puede asociarse

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

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

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

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas sanas, ya que expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios, incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia, así como también otras posibles reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo, y no existe ninguna evidencia satisfactoria de que sean útiles para su tratamiento.

LACTANCIA

Se desconoce si el losartán es excretado en la leche materna. Las tiazidas sí aparecen en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas en el lactante, deberá decidirse si se discontinúa la lactancia materna o se deja de tomar el medicamento teniendo en cuenta la importancia de este último para la madre.

EMPLEO EN NIÑOS

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en niños.

Neonatos con historial de exposición *in utero* al COZAAREX D:

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

USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los estudios clínicos, no hubo diferencias clínicamente significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de COZAAREX D entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y otros más jóvenes (< 65 años).

RAZA

En base al estudio LIFE (losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension), los beneficios de losartán sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en comparación a atenolol no se aplican a los pacientes de raza negra con hipertensión e insuficiencia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes disminuyeron efectivamente la presión arterial en pacientes de raza negra. En la población general del estudio LIFE (n=9193), el tratamiento con losartán resultó en una reducción del riesgo del 13% (p=0,021) en comparación con atenolol en pacientes que lograron el objetivo primario final compuesto de incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, losartán disminuyó el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en comparación a atenolol en pacientes hipertensos no negros con hipertrofia ventricular izquierda (n=8660), según lo determinado por el objetivo primario de incidencia combinada 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 menor riesgo de alcanzar el objetivo primario comparado con los pacientes de 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), hubo 29 objetivos primarios entre 263 pacientes con atenolol (11%; 25,9 por mil pacientes-años) y 46 objetivos primarios entre 270 pacientes (17%; 41,8 por mil pacientes-años) con losartán.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Losartán

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

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

La excreción de litio puede verse reducida, así como ocurre con otras drogas que afectan la excreción de sodio. Por lo tanto, si se administran sales de litio en forma concomitante con antagonistas de los receptores de angiotensina II, se deben monitorear con cuidado los niveles séricos de litio.

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

En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej. pacientes de edad avanzada o pacientes con depleción del volumen circulante, incluidos estos en una terapia diurética) que estén siendo tratados con antiinflamatorios no esteroides, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, la administración concomitante con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o de los IECA puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluyendo la posibilidad de falla renal aguda. Estos efectos son habitualmente reversibles. Sin embargo, la combinación debe ser administrada con precaución en pacientes con función renal comprometida.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloqueantes de receptores de angiotensina, inhibidores ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con la monoterapia. Debe monitorearse la presión sanguínea, función renal y electrolitos en pacientes tratados con COZAAREX D y otros agentes que

afecten el RAAS. No se debe co-administrar aliskiren junto con COZAAREX D en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con COZAAREX D en pacientes con deficiencia renal (TFG <60 ml/min).

Hidroclorotiazida

Cuando se administran concomitantemente las siguientes drogas, pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos - puede ocurrir potenciación del efecto de hipotensión ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (hipoglucemiantes orales o insulina) - puede ser necesario ajustar la dosis del antidiabético.

Otros antihipertensivos - efecto aditivo.

Colestiramina y resinas de colestipol - la absorción de la hidroclorotiazida disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico. La administración de dosis únicas ya sea de colestiramina o colestipol se ligan a la hidroclorotiazida, reduciendo su absorción desde el tracto gastrointestinal, en un 85 % y 43 %, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH o Glicirricina (encontrado en regaliz) - aumento de la pérdida de electrolitos, especialmente la hipopotasemia.

Aminas presoras (p. ej., adrenalina) - puede disminuir la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para impedir su uso.

Relajantes musculares, no despolarizantes (p.ej., tubocurarina) - puede aumentar la sensibilidad al relajante muscular.

Litio - los diuréticos reducen el clearance renal del litio y aumentan mucho el riesgo de toxicidad de éste; por lo que no se recomienda su uso concomitante. Ver prospecto del producto respecto de los preparados con litio, antes de *usarlos*.

Antiinflamatorios no esteroides, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa 2 - en algunos pacientes, la co-administración de un antiinflamatorio no esteroide, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, puede reducir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

En algunos pacientes con compromiso en la función renal (p. ej. pacientes de edad avanzada o pacientes con depleción del volumen circulante incluidos estos en una terapia diurética) que están siendo tratados con AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, la administración concomitante con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o de los IECA puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluyendo la posibilidad de falla renal aguda. Estos efectos son habitualmente reversibles. Sin embargo, la combinación debe ser administrada con precaución en pacientes con función renal comprometida.

Interacciones de la droga con las pruebas de laboratorio

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos realizados con losartán potásico-hidroclorotiazida, no se han observado reacciones adversas particulares para esta combinación. Las reacciones adversas se han limitado a las reportadas previamente con losartán potásico y/o hidroclorotiazida. La incidencia global de reacciones adversas informadas con la combinación fue comparable a la del placebo. El porcentaje de discontinuaciones del tratamiento fue también comparable al placebo.

En general, el tratamiento con losartán potásico-hidroclorotiazida fue bien tolerado. Predominantemente, las reacciones adversas han sido de naturaleza leve y transitoria, no habiendo requerido la discontinuación del tratamiento.

En ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, los mareos fueron la única reacción adversa relacionada con la droga que ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo, en uno por ciento o más de los pacientes tratados con losartán potásico-hidroclorotiazida.

En un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán, frecuentemente en combinación con hidroclorotiazida, fue generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el producto fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

Como experiencia del período de post-comercialización con COZAAREX D y/o ensayos clínicos o uso post-comercialización con los componentes individuales, se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmune: se han reportado ocasionalmente en pacientes tratados con losartán reacciones anafilácticas, angioedema, incluyendo inflamación de la laringe y glotis, causando obstrucción de las vías respiratorias y/o edema de cara, labios, faringe y/o lengua, han sido reportados raramente en pacientes tratados con losartán; algunos de esos pacientes experimentaron previamente angioedema con otras drogas incluyendo inhibidores de la ECA.

Trastornos metabólicos y de la nutrición: anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico incluyendo hiponatremia e hipopotasemia

Trastornos psiquiátricos: insomnio, inquietud.

Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, dolor de cabeza, migraña, parestesias.

Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos cardíacos: palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: efectos ortostáticos relacionados a la dosis, angeítis necrotizante (vasculitis) (vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: tos, congestión nasal, faringitis, sinusitis, infección respiratoria alta, distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales: dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, calambres, diarrea, constipación, náuseas, vómitos, pancreatitis, sialoadenitis.

Trastornos hepato-biliares: hepatitis, ictericia (ictericia colestática intrahepática).

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo: rash, prurito, púrpura (incluyendo púrpura de Henoch-Schoenlein), necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, eritrodermia, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, calambres musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios: glucosuria, disfunción renal, nefritis intersticial, falla renal.

Trastornos del sistema reproductivo y mamarios: disfunción eréctil/impotencia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor de pecho, edema/inflamación, fiebre, debilidad, malestar.

Alteraciones de laboratorio: anomalías de la función hepática.

Descripción de efectos secundarios seleccionados

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

Sobre la base de los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dosis dependiente acumulada entre hidroclorotiazida y el cáncer de piel no melanoma (BCC y SCC). El estudio más grande incluyó una población compuesta de 71.533 casos de BCC y 8.629 casos de SCC con un grupo de población control de 1.430.833 y 172.462 respectivamente. El uso acumulativo de hidroclorotiazida (≥ 50.000 mg) se asoció con una relación ajustada de cociente de probabilidad (OR) de 1,29 (95% IC: 1.23-1.35) para BCC y 3,98 (95% IC: 3.68-4.31) para SCC. Una relación de dosis-respuesta acumulada se observó tanto para BCC como para SCC. Otro estudio evaluó la asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a Hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio fueron comparados con una población control de 63.067 individuos. Una relación dosis respuesta acumulativa se demostró con un OR ajustado de 2,1 (95% IC: 1.7-2.6) para el uso constante, aumentando a un OR de 3,9 (95% IC: 3,0-4.9) para uso alto (≥ 25.000 mg) y un OR de 7,7 (95% IC: 5.7-10.5) para la dosis acumulativa más alta (≥ 100.000 mg).

Hallazgos en pruebas de laboratorio

En ensayos clínicos controlados, raramente hubo modificaciones clínicamente relevantes de los parámetros estándar de laboratorio, luego de administrar COZAAREX D. Se observó hiperpotasemia (potasio sérico $>5,5$ mEq/l) en 0,7 % de los pacientes, si bien en estos ensayos, no fue necesaria la suspensión del tratamiento debido a esta alteración. Raramente hubo elevaciones de la ALT, que usualmente se resolvieron después de discontinuar el tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de información específica concerniente al tratamiento de la sobredosificación con COZAAREX D. El tratamiento deberá ser sintomático y de sostén. Deberá discontinuarse la administración de COZAAREX D y realizar una observación estrecha del paciente. Las medidas terapéuticas sugeridas incluyen la inducción del vómito si la ingestión es reciente, y corregir la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión, mediante los procedimientos establecidos.

Losartán

Se dispone de datos muy limitados con respecto a la sobredosificación en humanos. Las manifestaciones más probables de sobredosificación serían la hipotensión arterial y taquicardia; podría ocurrir bradicardia a partir de la estimulación parasimpática (vagal). En caso de ocurrir hipotensión, deberá instituirse un tratamiento de sostén.

Ni el losartán, ni sus metabolitos activos pueden extraerse del plasma mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas más comúnmente observados son los provocados por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación, resultado de la diuresis excesiva. En caso de haberse administrado también digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar arritmias cardíacas.

No ha sido demostrado aún el grado de extracción de la hidroclorotiazida mediante la diálisis.

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

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

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

PRESENTACIONES

COZAAREX D 50/12,5 mg se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

COZAAREX D 100/12,5 mg y COZAAREX D 100/25 mg se presentan en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 45.315

COZAAREX D 50/12,5 mg

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Ltd.**, Rua 13 de Maio 1161, Sousas, Campinas - Brasil

INDUSTRIA BRASILEIRA

COZAAREX D 100/12,5 mg y 100/25 mg

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Ltd.**, Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington - Inglaterra

INDUSTRIA INGLESA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: May/2019

S-WPC-MK0954A-T-022019