

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene, como principios activos, 50 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

### *Excipientes:*

Cada comprimido contiene 63,13 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo, ovalados, grabados con “717” en una cara y lisos o ranurados por la otra.

La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Cozaar Plus está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con losartán o hidroclorotiazida solos.

### 4.2 Posología y forma de administración

Cozaar Plus puede administrarse con otros antihipertensivos.

Los comprimidos de Cozaar Plus deben tragarse con un vaso de agua.

Cozaar Plus puede administrarse con o sin alimentos.

#### Hipertensión

Losartán e hidroclorotiazida no está indicado como tratamiento inicial, excepto en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con losartán potásico o hidroclorotiazida solos.

Se recomienda el ajuste de dosis con los componentes individuales (losartán e hidroclorotiazida).

Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente.

La dosis habitual de mantenimiento de losartán/hidroclorotiazida es un comprimido de 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartán/12,5 mg de HCTZ) una vez al día. Para los pacientes que no respondan adecuadamente a Cozaar Plus 50 mg/12,5 mg, la dosis puede aumentarse a un comprimido de 100 mg/25 mg (100 mg de losartán/25 mg de HCTZ) una vez al día. La dosis máxima es un comprimido de 100 mg/25 mg una vez al día. En general, el efecto antihipertensivo se alcanza a las tres o cuatro semanas de iniciar el tratamiento.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis

No se requiere un ajuste en la dosis inicial en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (p. ej. aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min). No se recomiendan los comprimidos de losartán e hidroclorotiazida en pacientes sometidos a hemodiálisis. No deben usarse los comprimidos de losartán/HCTZ en pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

#### Uso en los pacientes con depleción del volumen intravascular

Debe corregirse la depleción de volumen y/o sodio antes de la administración de los comprimidos de losartán/HCTZ.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Losartán/HCTZ está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

#### Uso en ancianos

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en los ancianos.

#### Uso en niños y adolescentes (< 18 años)

No hay experiencia en niños y adolescentes. Por tanto, no se debe administrar losartán/hidroclorotiazida a niños y adolescentes.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfamidas (como hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Anuria.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Losartán

##### *Angioedema*

Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) (ver sección 4.8).

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

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

Estos cuadros deben corregirse antes de la administración de los comprimidos de Cozaar Plus (ver secciones 4.2 y 4.3).

##### *Alteración del equilibrio electrolítico*

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

No se recomienda el uso concomitante de losartán/hidroclorotiazida junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

##### *Insuficiencia hepática*

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, Cozaar Plus debe usarse con precaución en pacientes con historial de insuficiencia hepática leve a moderada. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, Cozaar Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

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

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

#### *Trasplante renal*

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

#### *Hiperaldosteronismo primario*

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

#### *Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular*

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

#### *Insuficiencia cardíaca*

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

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

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

#### *Diferencias étnicas*

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

#### *Embarazo*

No se debe iniciar el tratamiento con Cozaar Plus durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con losartán/HCTZ se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con Cozaar Plus debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

#### Hidroclorotiazida

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

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

### *Efectos metabólicos y endocrinos*

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los antidiabéticos, incluida la insulina (ver sección 4.5). La diabetes latente puede llegar a manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

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

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

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

### *Insuficiencia hepática*

Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que puede causar colestasis intrahepática y dado que alteraciones menores del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. Cozaar Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

### *Otras*

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

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

### *Excipientes*

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Losartán

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

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede provocar aumentos de los niveles plasmáticos de potasio. Por tanto, la administración conjunta con estos medicamentos no es aconsejable.

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

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

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

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

### Hidroclorotiazida

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

#### *Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:*

Puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

#### *Antidiabéticos (orales e insulina):*

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

#### *Otros antihipertensivos:*

Efecto aditivo.

#### *Resinas colestiramina y colestipol:*

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

#### *Corticosteroides, ACTH*

Depleción de electrolitos intensificada, en particular la hipopotasemia.

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

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

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

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

#### *Litio*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Salicilatos*

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

#### *Metildopa*

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

#### *Ciclosporina*

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

#### *Glucósidos digitálicos*

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

#### *Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico*

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

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

#### *Sales de calcio*

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

#### *Interacciones con las pruebas de laboratorio*

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea (ver sección 4.4).

#### *Carbamazepina*

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

#### *Medio de contraste de yodo*

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos con yodo.

Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.

*Amfotericina B (parenteral), corticoesteroides, ACTH o laxantes estimulantes*

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

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se recomienda el uso de Cozaar Plus durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de Cozaar Plus durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAII), los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con bloqueantes del receptor de la angiotensina se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartán debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a Cozaar Plus durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (disfunción renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a Cozaar Plus se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo.

Se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con losartán por si se produjera hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida puede reducir tanto el volumen plasmático como el flujo sanguíneo uteroplacentario. Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Pueden causar desequilibrios electrolíticos en el feto y, posiblemente, otras reacciones que se han observado en adultos. Después de tratar a madres con tiazidas, se han observado casos de trombocitopenia en recién nacidos e ictericia fetal o neonatal.

##### Lactancia

Se desconoce si losartán se excreta por la leche humana. Sin embargo, losartán se excreta en la leche de ratas lactantes. Las tiazidas pasan a la leche humana y pueden inhibir la lactancia. Cozaar Plus está contraindicado durante la lactancia debido a que existe la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante (ver sección 4.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

Los siguientes acontecimientos se clasifican adecuadamente por órganos del sistema y frecuencia, según la siguiente convención:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$   
Frecuentes:  $\geq 1/100, < 1/10$   
Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000, \leq 1/100$   
Raras:  $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$   
Muy raras:  $\leq 1/10.000$   
Desconocida:  $\leq 1/10.000$   
(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En ensayos clínicos con la sal losartán potásico e hidroclorotiazida, no se han observado acontecimientos adversos característicos de esta combinación de sustancias. Los acontecimientos adversos se han limitado a los comunicados previamente con la sal losartán potásico y/o hidroclorotiazida.

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

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

#### *Trastornos hepatobiliares*

Raras: hepatitis

#### *Exploraciones complementarias*

Raras: hiperpotasemia, elevación de ALT

Los siguientes son acontecimientos adversos adicionales que se han observado con uno de los componentes individuales y pueden ser posibles acontecimientos adversos con losartán potásico/hidroclorotiazida:

### Losartán

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Poco frecuentes: anemia, púrpura de Schönlein Henoch, equimosis, hemólisis

#### *Trastornos del sistema inmunitario*

Raras: reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Poco frecuentes: anorexia, gota

#### *Trastornos psiquiátricos*

Frecuentes: insomnio

Poco frecuentes: ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: cefalea, mareos

Poco frecuentes: nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope

#### *Trastornos oculares*

Poco frecuentes: visión borrosa, escozor/picor en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual

#### *Trastornos del oído y del laberinto*

Poco frecuentes: vértigo, tinnitus

### *Trastornos cardiacos*

Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)

### *Trastornos vasculares*

Poco frecuentes: vasculitis

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Frecuentes: tos, infección respiratoria, congestión nasal, sinusitis, trastorno del seno

Poco frecuentes: molestias en la faringe, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria

### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia

Poco frecuentes: estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos

### *Trastornos hepatobiliares*

Desconocida: anomalías en la función hepática

### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Poco frecuentes: alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubor, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, urticaria, sudoración

### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Frecuentes: calambre muscular, dolor de espalda, dolor en la pierna, mialgia

Poco frecuentes: dolor en el brazo, hinchazón de la articulación, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor en el hombro, rigidez, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular

### *Trastornos renales y urinarios*

Poco frecuentes: nicturia, frecuencia urinaria, infección urinaria

### *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Poco frecuentes: disminución de la libido, impotencia

### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Frecuentes: astenia, fatiga, dolor en el pecho

Poco frecuentes: edema facial, fiebre

### *Exploraciones complementarias*

Frecuentes: hiperpotasemia, leve reducción del hematocrito y la hemoglobina

Poco frecuentes: leve aumento de los niveles séricos de urea y creatinina

Muy raras: aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina

### Hidroclorotiazida

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Poco frecuentes: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Raras: reacción anafiláctica

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Poco frecuentes: anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia

#### *Trastornos psiquiátricos*

Poco frecuentes: insomnio

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: cefalea

#### *Trastornos oculares*

Poco frecuentes: visión borrosa transitoria, xantopía

#### *Trastornos vasculares*

Poco frecuentes: angiítis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Poco frecuente: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

#### *Trastornos gastrointestinales*

Poco frecuentes: sialoadenitis, calambre, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento

#### *Trastornos hepato biliares*

Poco frecuentes: ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Poco frecuentes: fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Poco frecuentes: calambres musculares

#### *Trastornos renales y urinarios*

Poco frecuentes: glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Poco frecuentes: fiebre, mareos

## **4.9 Sobredosis**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Cozaar Plus. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse la administración de Cozaar Plus y observar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas son la provocación del vómito si la ingestión es reciente y la corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión por los procedimientos habituales.

#### Losartán

En relación a la sobredosis en humanos, hay limitados datos disponibles. La manifestación más probable de sobredosis sería hipotensión y taquicardia; se puede producir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, se debe suministrar tratamiento de soporte.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

#### Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas observados con más frecuencia son los producidos por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No ha sido establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinación que contiene un antagonista del receptor de la angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) y un diurético tiazídico, antihipertensivo, código ATC: C09DA01

#### Losartán-hidroclorotiazida

Se ha demostrado que los componentes de Cozaar Plus tienen un efecto aditivo en la reducción de la presión arterial, por lo que la disminuyen en mayor grado que cada componente por separado. Este efecto se considera resultado de las acciones complementarias de ambas sustancias. Además, como resultado de su acción diurética, hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, reduce el potasio sérico y aumenta los niveles de angiotensina II. La administración de losartán bloquea todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II y, mediante la inhibición de la aldosterona, podría tender a atenuar la pérdida de potasio originada por el diurético.

Se ha demostrado que losartán tiene un efecto uricosúrico leve y pasajero. Se ha demostrado que hidroclorotiazida produce pequeñas elevaciones del ácido úrico; la combinación de losartán e hidroclorotiazida tiende a atenuar la hiperuricemia inducida por los diuréticos.

El efecto antihipertensivo de Cozaar Plus se mantiene durante un período de 24 h. En estudios clínicos de al menos un año de duración, el efecto antihipertensivo se mantuvo con el tratamiento continuado. A pesar de la disminución importante de la presión arterial, la administración de Cozaar Plus no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la frecuencia cardiaca. En ensayos clínicos, a las 12 semanas de tratamiento con 50 mg de losartán/12,5 mg de hidroclorotiazida, la presión diastólica sedente mínima se redujo por término medio hasta en 13,2 mm de Hg.

Cozaar Plus es eficaz en la reducción de la presión arterial en hombres y mujeres, pacientes de raza negra y no de raza negra y en pacientes jóvenes (<65 años) y mayores (≥65 años) y es eficaz en todos los grados de hipertensión.

#### Losartán

Losartán es un antagonista oral, producido sintéticamente, de los receptores de la angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>). La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un determinante importante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT<sub>1</sub> que se encuentra en muchos tejidos (p. ej. músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y produce varias e importantes acciones biológicas, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas.

Losartán bloquea selectivamente el receptor AT<sub>1</sub>. *In vitro* e *in vivo*, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

Losartán no tiene un efecto agonista ni bloquea otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, losartán no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, no hay aumento de los efectos adversos mediados por la bradicinina.

Durante la administración de losartán, la supresión de la retroalimentación negativa que ejerce la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento en la actividad de la renina plasmática. El aumento de la actividad de la renina plasmática produce elevaciones plasmáticas de la

angiotensina II. Incluso a pesar de estos aumentos, se mantiene la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II. Tras la interrupción del tratamiento con losartán, los valores de la actividad de la renina plasmática y de angiotensina II se redujeron en 3 días hasta alcanzar el valor basal.

Tanto losartán como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor AT<sub>1</sub> que por el receptor AT<sub>2</sub>. El metabolito activo es 10-40 veces más activo que losartán basándonos en la relación peso-peso.

En un estudio específicamente diseñado para evaluar la incidencia de tos en pacientes tratados con losartán, comparados con pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos comunicada por pacientes que recibieron losartán o hidroclorotiazida fue similar y significativamente menor que la de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Además, en un análisis global de 16 ensayos clínicos doble ciego, en 4.131 pacientes, la incidencia de tos comunicada espontáneamente en pacientes tratados con losartán fue similar (3,1%) a la de pacientes tratados con placebo (2,6%) o hidroclorotiazida (4,1%), mientras que la incidencia con inhibidores de la ECA fue del 8,8%.

En los pacientes hipertensos no diabéticos con proteinuria, la administración de losartán potásico reduce considerablemente esta proteinuria, la excreción fraccional de albúmina y la IgG. Losartán mantiene el índice de filtración glomerular y reduce la fracción de filtración. En general, losartán provoca un descenso del ácido úrico sérico (generalmente <0,4 mg /dl) que persiste en el tratamiento crónico.

Losartán no tuvo efectos reflejos autonómicos ni un efecto sostenido sobre la noradrenalina plasmática.

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, dosis de losartán de 25 y 50 mg produjeron efectos hemodinámicos y neurohormonales positivos caracterizados por un aumento del índice cardíaco y descensos en la presión de enclavamiento capilar pulmonar, en la resistencia vascular sistémica, en la presión arterial sistémica media y en la frecuencia cardíaca y una disminución en los niveles de aldosterona y norepinefrina circulantes, respectivamente. La aparición de hipotensión se relacionó con la dosis en estos pacientes con insuficiencia cardíaca.

#### Estudios de hipertensión

En ensayos clínicos controlados, la administración de losartán una vez al día a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica. La determinación de la presión arterial 24 horas después de la administración, en relación a 5-6 horas después de la administración, demostró un descenso de la presión en 24 horas; se mantuvo el ritmo diurno natural. La reducción de la presión arterial al final del intervalo de dosificación fue de aproximadamente el 70-80% del efecto observado 5-6 horas después de la dosis.

La supresión de losartán en pacientes hipertensos no produjo un rebote brusco de la presión arterial. A pesar del descenso importante de la presión arterial, losartán no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia cardíaca.

Losartán es tan eficaz en hombres como en mujeres, y tanto en los hipertensos más jóvenes (menores de 65 años) como en los mayores.

#### Estudio LIFE

El estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) fue un estudio aleatorio, triple ciego y activo, realizado en 9.193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda confirmada por electrocardiograma. Los pacientes fueron aleatorizados a 50 mg de losartán una vez al día o 50 mg de atenolol una vez al día. Si no se alcanzaba la presión arterial deseada (<140/90 mm de Hg), se añadía primero hidroclorotiazida (12,5 mg) y, si era necesario, entonces se incrementaba la dosis de losartán o atenolol hasta 100 mg una vez al día. Si

era necesario para alcanzar la presión arterial deseada, se añadieron otros antihipertensivos, a excepción de los inhibidores de la ECA, de los antagonistas de la angiotensina II o los betabloqueantes.

La duración media del seguimiento fue de 4,8 años.

El objetivo principal fue la combinación de morbimortalidad cardiovascular determinada por una reducción en la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La presión arterial disminuyó significativamente a niveles similares en los dos grupos. El tratamiento con losartán produjo una reducción del riesgo del 13,0% ( $p=0,021$ , IC del 95% 0,77-0,98), comparado con atenolol en los pacientes que alcanzan el objetivo principal combinado. Esto se atribuye principalmente a una reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular. El tratamiento con losartán redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25% en relación a atenolol ( $p=0,001$ , IC del 95% 0,63-0,89). Los índices de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento.

### Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce completamente el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas actúan sobre el mecanismo tubular renal de la reabsorción de electrolitos, directamente aumentando la excreción de sodio y de cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y aumenta la excreción de aldosterona, con los consiguientes aumentos del potasio sérico y pérdida de bicarbonato y descensos en el potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II y, por tanto, la coadministración de un antagonista de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos.

Después de la administración oral, la diuresis empieza a las 2 horas, alcanza el máximo en unas 4 horas y dura de 6 a 12 horas. El efecto antihipertensivo persiste hasta durante 24 horas.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

#### *Losartán*

Tras la administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones máximas medias de losartán y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1 hora y de 3-4 horas, respectivamente. Cuando se administró el fármaco con una comida estándar no se produjeron efectos clínicamente importantes sobre el perfil de concentración plasmática de losartán.

### Distribución

#### *Losartán*

Tanto losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en  $\geq 99\%$ . El volumen de distribución de losartán es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que losartán atraviesa la barrera hematoencefálica en proporción escasa o nula.

#### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la barrera hematoencefálica, y se excreta en la leche materna.

### Biotransformación

#### *Losartán*

Alrededor del 14% de una dosis de losartán administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con  $^{14}\text{C}$ , la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a losartán y a su metabolito activo. En cerca del uno por ciento de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de losartán en su metabolito activo.

Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, incluidos dos metabolitos importantes formados por hidroxilación de la cadena lateral butilo y un metabolito menor, un glucurónido N-2 tetrazol.

### Eliminación

#### *Losartán*

El aclaramiento plasmático de losartán y de su metabolito activo es de unos 600 y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de losartán y de su metabolito activo es de unos 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra losartán por vía oral, alrededor del 4% de la dosis se elimina inalterado en la orina, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo descienden polixponencialmente, con una semivida terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de una dosis de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Tanto la excreción biliar como la urinaria contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolitos. En el hombre, tras una dosis oral de losartán marcado con  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces.

#### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina rápidamente por el riñón. Cuando las concentraciones plasmáticas se controlaron durante al menos 24 horas, se observó que la semivida plasmática variaba entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis oral se elimina sin modificar en 24 horas.

### Características en los pacientes

#### *Losartán-hidroclorotiazida*

Las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo y la absorción de hidroclorotiazida, observadas en ancianos hipertensos, no son significativamente diferentes de las observadas en jóvenes hipertensos.

#### *Losartán*

Tras la administración oral a pacientes con cirrosis hepática, inducida por el alcohol, leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo eran, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que las observadas en voluntarios varones jóvenes.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden ser eliminados por hemodiálisis.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinogénico. El potencial tóxico de la combinación de losartán/hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad crónica hasta durante 6 meses en ratas y perros tras la administración oral, y los cambios observados en estos estudios con la combinación se produjeron principalmente por el componente losartán. La administración de la combinación losartán/hidroclorotiazida produjo un descenso en los parámetros

relacionados con los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en el N-urea en plasma, un descenso en el peso del corazón (sin relación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones en la membrana mucosa, úlceras, erosiones, hemorragias). No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos tratados con la combinación losartán/hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, evidenciada por un ligero aumento en las costillas supernumerarias de la generación F<sub>1</sub>, cuando las hembras eran tratadas antes y durante la gestación. Como se ha observado en estudios con losartán solo, cuando las ratas preñadas eran tratadas con la combinación losartán/hidroclorotiazida durante el embarazo y/o la gestación, se produjeron efectos adversos fetales y neonatales, incluyendo toxicidad renal y muerte fetal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cada comprimido contiene los siguientes excipientes:  
celulosa microcristalina (E460),  
lactosa monohidrato,  
almidón de maíz pregelatinizado,  
estearato de magnesio (E572),  
hidroxipropil celulosa (E463),  
hipromelosa (E464).

Cozaar Plus contiene 4,24 mg (0,108 mEq) de potasio.

Cozaar Plus también contiene dióxido de titanio (E171), laca de aluminio amarillo de quinoleína (E104) y cera de carnauba (E903).

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Blisters: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original. Frascos de HDPE: No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ó 280 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme de España, S. A.

C/ Josefa Valcárcel, 38.  
28027 – MADRID.

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61.600

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

30 de Mayo de 1997

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2008.