

Cozaar[®]
(losartana potássica), MSD

Identificação do medicamento

O que é COZAAR[®] (losartana potássica), MSD?

Formas Farmacêuticas e Apresentações

COZAAR[®] (losartana potássica), MSD é apresentado em caixas contendo 15 ou 30 comprimidos revestidos de 50 mg ou caixas contendo 21 comprimidos revestidos de 12,5 mg e caixas contendo 30 comprimidos revestidos de 100 mg.

Uso Oral

Uso Adulto

Ingredientes Ativos

COZAAR[®] 12,5 mg é apresentado em comprimidos revestidos, com 12,5 mg do ingrediente ativo losartana potássica.

COZAAR[®] 50,0 mg é apresentado em comprimidos revestidos, com 50 mg do ingrediente ativo losartana potássica.

COZAAR[®] 100 mg é apresentado em comprimidos revestidos, com 100 mg do ingrediente ativo losartana potássica.

Ingredientes Inativos

Cada comprimido revestido contém os seguintes ingredientes inativos: celulose microcristalina, lactose hidratada, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose.

COZAAR[®] 12,5 mg, 50 mg e 100 mg contém potássio nas seguintes quantidades: 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) e 8,48 mg (0,216 mEq), respectivamente.

Os comprimidos revestidos também podem conter cera de carnaúba, dióxido de titânio, e lacas de corante de alumínio FD&C azul No. 2 (índigo carmim).

Informações ao Paciente

Como este medicamento funciona?

COZAAR[®] age dilatando os vasos sanguíneos para ajudar o coração a bombear o sangue para todo o corpo com mais facilidade. Essa ação ajuda a reduzir a pressão alta. Em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, COZAAR[®] irá auxiliar no melhor funcionamento do coração. COZAAR[®] também diminui o risco de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, tal como derrame (acidente vascular cerebral) em pacientes com pressão alta e espessamento das paredes do ventrículo esquerdo do coração (hipertrofia ventricular esquerda). Além desses efeitos sobre a pressão arterial, COZAAR[®] também ajuda a proteger seus rins se você tiver diabetes tipo 2 (veja o que é diabetes tipo 2 mais adiante) e proteinúria (perda de proteína na urina por comprometimento dos rins).

Por que este medicamento foi indicado?

O seu médico lhe receitou COZAAR[®] para tratar sua hipertensão (pressão alta) ou você tem uma doença conhecida como insuficiência cardíaca (enfraquecimento do coração). Em pacientes com pressão alta e hipertrofia ventricular esquerda, COZAAR[®] reduziu o risco de derrame (acidente vascular cerebral) e de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) e ajudou esses pacientes a viverem mais (veja **O que devo saber antes de tomar COZAAR[®]?** e **Uso em pacientes de raça negra com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo.**).

Seu médico também pode ter receitado COZAAR[®] porque você tem diabetes tipo 2 e proteinúria; nesse caso, COZAAR[®] pode retardar a piora da doença renal.

Informações ao Paciente com Pressão Alta

O que é pressão arterial?

A pressão gerada pelo seu coração ao bombear o sangue para todas as partes do corpo é chamada de pressão arterial. Sem a pressão arterial o sangue não circula pelo corpo. A pressão arterial normal faz parte da boa saúde. Sua pressão arterial sofre alterações durante o transcorrer do dia dependendo da atividade, do estresse e da excitação.

A leitura da pressão arterial é composta de dois números, por exemplo, 120/80 (cento e vinte por oitenta). O número mais alto mede a força enquanto seu coração está bombeando sangue. O número mais baixo mede a força em repouso, entre os batimentos cardíacos.

O que é pressão alta (ou hipertensão)?

Você tem pressão alta ou hipertensão quando a sua pressão arterial permanece alta mesmo quando você está calmo (a) e relaxado (a). A pressão alta desenvolve-se quando os vasos sanguíneos se estreitam e dificultam o fluxo do sangue.

Como saber se tenho pressão alta?

Em geral, a pressão alta não apresenta sintomas. A única maneira de saber se você tem hipertensão é medindo sua pressão arterial. Por isso, você deve medir sua pressão arterial regularmente.

Por que a pressão alta (ou hipertensão) deve ser tratada?

Se não for tratada, a pressão alta pode causar danos a órgãos essenciais para a vida, tais como o coração e os rins. Você pode estar se sentindo bem e não apresentar sintomas, mas a hipertensão pode causar derrame (acidente vascular cerebral), ataque cardíaco (infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou cegueira.

Como a pressão alta deve ser tratada?

Ao diagnosticar a hipertensão (pressão alta), seu médico pode recomendar mudanças em seu estilo de vida e também pode lhe receitar medicamentos para controlar a pressão arterial. A pressão alta pode ser tratada e controlada com o uso de medicamentos, tal como o COZAAR®.

Seu médico pode lhe dizer qual é a pressão arterial ideal para você. Memorize este valor e obedeça ao que o médico lhe recomendou para atingir a pressão arterial ideal para a sua saúde.

Como COZAAR® trata a pressão alta?

COZAAR® reduz a pressão arterial bloqueando especificamente uma substância denominada angiotensina II. A angiotensina II normalmente estreita os vasos sanguíneos e o tratamento com COZAAR® faz com que eles se relaxem. Embora seu médico possa lhe dizer se o medicamento está agindo por meio da medida da sua pressão arterial, provavelmente você não notará diferenças ao tomar COZAAR®.

O que causa espessamento das paredes do ventrículo esquerdo do coração (hipertrofia ventricular esquerda)?

A pressão alta faz com que o coração trabalhe com mais esforço. Com o tempo, isso pode fazer com que o coração fique hipertrofiado.

Por que os pacientes com hipertrofia ventricular esquerda devem ser tratados?

A hipertrofia ventricular esquerda está associada à probabilidade aumentada de derrame (acidente vascular cerebral). COZAAR® reduziu o risco de eventos cardiovasculares, tal como o derrame, em pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Informações aos Pacientes com Insuficiência Cardíaca

O que é Insuficiência Cardíaca?

A insuficiência cardíaca é uma doença em que o músculo do coração não consegue bombear tão forte como anteriormente.

Quais os sintomas da insuficiência cardíaca?

Os pacientes nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca podem não apresentar os sintomas. Conforme a insuficiência cardíaca avança, os pacientes podem sentir falta de ar ou podem se sentir facilmente cansados após leve atividade física, como caminhar. Os líquidos podem se acumular em diferentes partes do corpo, sendo freqüentemente notado ao redor dos tornozelos e pés. A insuficiência cardíaca pode restringir suas atividades diárias. COZAAR® é um dos medicamentos disponíveis (em geral junto com um diurético) para tratar esta doença.

Informações para os Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Proteinúria

O que é diabetes tipo 2?

O diabetes tipo 2 é um distúrbio da capacidade do seu organismo de converter alimentos em energia. Em pessoas com diabetes tipo 2, as células não respondem aos efeitos da insulina ou a insulina é produzida em quantidades muito pequenas. Nesses casos, a glicose (açúcar) não consegue entrar nas células e a quantidade de açúcar no sangue aumenta, situação que é conhecida como hiperglicemia ou taxas elevadas de açúcar no sangue.

Por que os pacientes com diabetes tipo 2 com proteinúria devem ser tratados?

A deterioração que caracteriza a doença renal relacionada ao diabetes ocorre nas unidades filtradoras de sangue do rim e áreas circundantes. A capacidade de filtração de sangue pelo rim fica

reduzida e as proteínas do sangue são perdidas na urina. A doença renal pode ser medida por exame de presença de proteínas na urina. Conforme a doença avança, os rins perdem a capacidade de remover resíduos do sangue, tais como creatinina e uréia. A progressão da doença renal é medida por exames para verificar a presença desses resíduos no sangue. Em pacientes com diabetes tipo 2 com proteinúria, COZAAR[®] diminuiu a piora da doença renal e a necessidade de diálise ou de transplante renal.

Quando não devo usar este medicamento?

Contra-Indicações

Quem não deve tomar COZAAR[®]?

Não tome COZAAR[®] se você for alérgico a qualquer um de seus componentes (Veja **O que é COZAAR[®](losartana potássica), MSD?**).

Advertências

Uso na gravidez e amamentação

Pare de tomar COZAAR[®] se estiver grávida ou engravidar durante o tratamento e procure o seu médico o mais rápido possível.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso Pediátrico

Não existe experiência com o uso de COZAAR[®] em crianças. Portanto, COZAAR[®] não deve ser administrado a crianças.

Uso em Idosos

COZAAR[®] age igualmente bem e também é bem-tolerado pela maioria dos pacientes adultos mais jovens e mais idosos. A maioria dos pacientes mais idosos requer a mesma dose que os pacientes mais jovens.

Uso em pacientes de raça negra com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo

Em um estudo que envolveu pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo, COZAAR[®] diminuiu o risco de derrame e ataque cardíaco e ajudou os pacientes a viverem mais. No entanto, esse estudo também mostrou que esses benefícios, quando comparados aos benefícios de outro medicamento para hipertensão denominado atenolol, não se aplicam aos pacientes da raça negra.

O que devo dizer para o meu médico antes de tomar COZAAR®?

Precauções

Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que esteja apresentando ou tenha apresentado e sobre quaisquer tipos de alergias. Informe ao seu médico se tiver apresentado recentemente episódios de vômito ou diarreia excessivos. É muito importante informar problemas dos rins ou fígado.

ATENÇÃO: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando COZAAR®?

Quase todos os pacientes podem realizar essas atividades, porém você deve evitar atividades que exijam muita atenção (por exemplo, dirigir ou operar máquinas perigosas) até saber como você tolera o medicamento.

Posso tomar COZAAR® com outros medicamentos?

Em geral, COZAAR® não interage com alimentos ou outros medicamentos que você possa estar tomando. Entretanto, seu médico deve ser informado sobre todos os medicamentos que você estiver tomando ou pretenda tomar, incluindo os que são vendidos sem receita. É importante informar ao seu médico se estiver tomando suplementos de potássio, medicamentos poupadores de potássio ou substitutos do sal da dieta que contêm potássio.

Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias, exceto para crianças (veja Uso pediátrico).

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico

COZAAR[®] 12,5 mg: comprimidos revestidos ovais de cor azul com a inscrição “11” de um lado e plano do outro.

COZAAR[®] 50 mg: comprimidos revestidos ovais de cor branca com a inscrição “952” de um lado e sulcado no outro.

COZAAR[®] 100 mg: comprimido revestido no formato de uma lágrima de cor branca, com a inscrição “960” de um lado e plano do outro.

Características organolépticas

Veja aspecto físico.

Dosagem

Pressão Alta

A dose usual de COZAAR[®] para a maioria dos pacientes com pressão alta é de 50 mg uma vez ao dia para controlar a pressão durante um período de 24 horas.

A dose usual de COZAAR[®] para pacientes com pressão alta e hipertrofia do ventrículo esquerdo é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

Insuficiência cardíaca

A dose inicial de COZAAR[®] para pacientes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada gradualmente até que a dose ideal seja atingida. A dose usual para tratamento prolongado é de 50 mg uma vez ao dia.

Diabetes Tipo 2 com Proteinúria

A dose usual de COZAAR[®] para a maioria dos pacientes é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

Como usar

COZAAR[®] pode ser tomado com ou sem alimentos. Para maior comodidade e para se lembrar com mais facilidade, tente tomar COZAAR[®] no mesmo horário todos os dias.

Tome COZAAR[®] diariamente, exatamente conforme a orientação de seu médico. Seu médico irá decidir a dose adequada de COZAAR[®], dependendo do seu estado de saúde e dos outros medicamentos que você estiver tomando. É importante que continue tomando COZAAR[®] pelo tempo que o médico lhe receitar para manter a pressão arterial controlada.

O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?

Se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora habitual e sem duplicar a dose.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Quais efeitos adversos COZAAR[®] pode causar?

Reações

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos não esperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. Alguns pacientes podem apresentar tontura, fadiga, aturdimento, exantema ou urticária. Seu médico tem uma lista mais completa dos efeitos adversos. Informe ao seu médico imediatamente se você apresentar esses sintomas ou outros sintomas incomuns.

Alguns pacientes, especialmente pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, também podem apresentar aumento dos níveis de potássio no sangue. Informe ao seu médico se você apresentar doença renal e diabetes tipo 2 e proteinúria e/ou estiver tomando suplementos de potássio, medicamentos poupadores de potássio ou substitutos do sal da dieta que contêm potássio.

Se apresentar uma reação alérgica com inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou da língua que possa dificultar sua respiração ou capacidade de engolir, pare de tomar COZAAR® e procure seu médico imediatamente.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Em caso de superdose, avise seu médico imediatamente para que ele possa prestar atendimento de urgência.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha COZAAR® em temperatura ambiente (15°C e 30°C) e proteja da luz.

Não use este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Informações Ao Profissional De Saúde

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

COZAAR[®], o primeiro de uma nova classe de agentes para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, é um antagonista do receptor (tipo AT₁) da angiotensina II. COZAAR[®] também reduz o risco combinado de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e oferece proteção renal para pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria.

Mecanismo de ação

A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina e o maior determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT₁ encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo liso vascular, glândulas adrenais, rins e coração) e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação de células musculares lisas. Foi identificado um segundo receptor da angiotensina II subtipo AT₂, cuja função na homeostase cardiovascular é desconhecida.

A losartana potássica é um composto sintético potente, ativo por via oral. Em bioensaios de ligação e farmacológicos, liga-se seletivamente ao receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto a losartana potássica quanto seu metabólito ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da fonte ou via de síntese. Diferentemente de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana potássica não apresenta efeitos agonistas.

A losartana potássica potássica liga-se seletivamente ao receptor AT₁ e não se liga ou bloqueia outros receptores de hormônios ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Além disso, a losartana potássica não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Conseqüentemente, os efeitos não relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT₁, como a potencialização dos efeitos mediados pela bradicinina ou o desenvolvimento de edema (losartan: 1,7%; placebo: 1,9%), não estão associados a losartana potássica.

Absorção

Após a administração oral, a losartana potássica é bem absorvido e sofre metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ácido carboxílico ativo e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartan é de aproximadamente 33%. As concentrações máximas médias de losartan e de seu metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3 a 4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo no perfil da concentração plasmática de losartan quando o fármaco foi administrado com uma refeição-padrão.

Distribuição

Tanto a losartana potássica como seu metabólito ativo apresentam taxa de ligação a proteínas plasmáticas $\geq 99\%$, principalmente com a albumina. O volume de distribuição da losartana é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que a losartana praticamente não atravessa a barreira hematoencefálica.

Metabolismo

Aproximadamente 14% da dose de losartana administrada por via intravenosa ou oral são convertidos ao seu metabólito ativo. Após a administração intravenosa ou oral de losartan potássico marcado com ¹⁴C, a radioatividade plasmática circulante principal é atribuída a losartana e ao seu metabólito ativo. Observou-se conversão mínima de losartan ao seu metabólito ativo em aproximadamente 1% dos indivíduos estudados.

Além do metabólito ativo, são formados metabólitos inativos, incluindo dois principais formados por hidroxilação da cadeia lateral butílica e um secundário, um glucuronídeo N-2 tetrazol.

Eliminação

A depuração plasmática de losartana e de seu metabólito ativo é de aproximadamente 600 ml/min e 50 ml/min, respectivamente. A depuração renal de losartana e de seu metabólito ativo é de aproximadamente 74 ml/min e 26 ml/min, respectivamente. Quando a losartana é administrado por via oral, aproximadamente 4% da dose é excretada inalterada na urina e 6%, na forma de metabólito ativo. As farmacocinéticas de losartana e de seu metabólito ativo são lineares com doses de losartan potássico de até 200 mg, administradas por via oral.

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas de losartana e de seu metabólito ativo diminuem polixponencialmente, com meia-vida final de aproximadamente 2 horas e de 6 a 9 horas, respectivamente. Durante a administração da dose única diária de 100 mg, a losartana e seu metabólito ativo não se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartan e seus metabólitos. Após dose oral de losartan potássico marcado com ^{14}C em humanos, aproximadamente 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58%, nas fezes. Após dose intravenosa de losartan potássico marcado com ^{14}C em humanos, aproximadamente 43% da radioatividade é recuperada na urina e 50%, nas fezes.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos de Hipertensão

A eficácia anti-hipertensiva de COZAAR[®] foi demonstrada em 11 estudos controlados envolvendo 1.679 pacientes no grupo COZAAR[®], 471 pacientes no grupo placebo e 488 pacientes que receberam uma variedade de agentes comparadores. A administração em dose única diária de COZAAR[®] a pacientes com hipertensão essencial leve à moderada causou reduções estatisticamente significativas das pressões arteriais sistólica e diastólica; nos estudos clínicos, o efeito anti-hipertensivo foi mantido por até um ano. A medida da pressão arterial no vale (24 horas após a dose) em relação à pressão no pico (5 a 6 horas após a dose) demonstrou redução da pressão arterial relativamente uniforme nas 24 horas. O efeito anti-hipertensivo acompanhou os ritmos diurnos naturais. A redução da pressão arterial no final do intervalo posológico foi de aproximadamente 70% a 80% do efeito observado 5 a 6 horas após a dose. O efeito anti-hipertensivo máximo foi atingido 3-6 semanas após o início da terapia. Apesar da diminuição significativa da pressão arterial, a administração de COZAAR[®] não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. A descontinuação de losartana em pacientes hipertensos não resultou em rebote abrupto da pressão arterial.

A administração de 50 mg a 100 mg de COZAAR[®] uma vez ao dia produziu efeito anti-hipertensivo significativamente maior do que a administração de 50 mg a 100 mg de captopril uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo da administração única de COZAAR[®] 50 mg foi semelhante ao da administração única diária de enalapril 20 mg. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50 mg a 100 mg de COZAAR[®] foi comparável ao da administração única diária de 50 mg a 100 mg de atenolol e também foi equivalente ao da administração de 5 mg a 10 mg de felodipina de liberação prolongada em hipertensos mais velhos (≥ 65 anos) após 12 semanas de terapia.

COZAAR[®] é igualmente eficaz em pacientes hipertensos de ambos os sexos e em pacientes hipertensos mais jovens (<65 anos de idade) e mais velhos (≥ 65 anos de idade). Embora o efeito anti-hipertensivo de COZAAR[®] tenha se manifestado em todas as raças estudadas e, a exemplo do que ocorre com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, a resposta média à monoterapia com losartan foi menor em pacientes da raça negra.

Os efeitos de COZAAR[®] administrado concomitantemente com diuréticos tiazídicos na redução da pressão arterial são aproximadamente aditivos.

Como COZAAR[®] bloqueia de forma seletiva o sítio do receptor da angiotensina II, espera-se que os pacientes tratados com COZAAR[®] não apresentem tosse. Em um estudo controlado de 8 semanas sobre a incidência de tosse em pacientes hipertensos com história de tosse durante a terapia com um inibidor da ECA, as incidências de tosse relatadas pelos pacientes tratados com COZAAR[®] ou

por um agente não-associado à tosse induzida por um inibidor da ECA (hidroclorotiazida) foram semelhantes e significativamente menores que a de pacientes submetidos a nova exposição a um inibidor da ECA. Além disso, em uma análise global de 16 estudos clínicos duplo-cegos conduzidos em 4.131 pacientes, a incidência de tosse relatada de forma espontânea em pacientes tratados com COZAAR[®] foi semelhante (3,1%) à de pacientes tratados com o placebo (2,6%) ou com a hidroclorotiazida (4,1%), ao passo que a incidência com inibidores da ECA foi de 8,8%.

O Estudo LIFE: O estudo *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) foi um estudo de grande porte, multicêntrico, multinacional, randômico, triplo-cego, controlado com medicação ativa, que envolveu 9.193 pacientes hipertensos com idades entre 55 e 80 anos (média de 67 anos) e hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. No período basal, 1.195 (13%) dos pacientes apresentavam diabetes; 1.326 (14%), hipertensão sistólica isolada; 1.468 (17%), doença coronariana; e 728 (8%), doença vascular cerebral. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos protetores cardiovasculares de COZAAR[®] versus atenolol, acima e além dos benefícios do controle da pressão arterial apenas (medida no vale). Para atingir esse objetivo, a meta da pressão arterial foi a mesma nos dois grupos de tratamento. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 50 mg de COZAAR[®] ou 50 mg de atenolol uma vez ao dia. Quando a meta da pressão arterial (<140/90 mmHg) não era atingida, adicionava-se, em primeiro lugar, a hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, aumentava-se a dose de COZAAR[®] ou de atenolol para 100 mg uma vez ao dia. Se ainda fosse necessário para atingir a meta, eram feitas outras modificações do esquema terapêutico (por exemplo, aumento da dose de hidroclorotiazida para 25 mg ou adição de outra terapia diurética ou de bloqueadores dos canais de cálcio, de alfabloqueadores, ou de agentes de ação central). A adição de inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou betabloqueadores não foi permitida.

Nos dois grupos de tratamento, a pressão arterial foi significativamente reduzida para níveis semelhantes e proporção semelhante de pacientes atingiu a meta da pressão arterial. A duração média do período de acompanhamento foi de 4,8 anos.

O desfecho primário foi o composto de morbidade e mortalidade cardiovasculares avaliado pela redução da incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Os resultados mostraram que o tratamento com COZAAR[®] resultou em 13,0% de redução do risco ($p= 0,021$) em comparação com o atenolol para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto (veja a Figura 1).

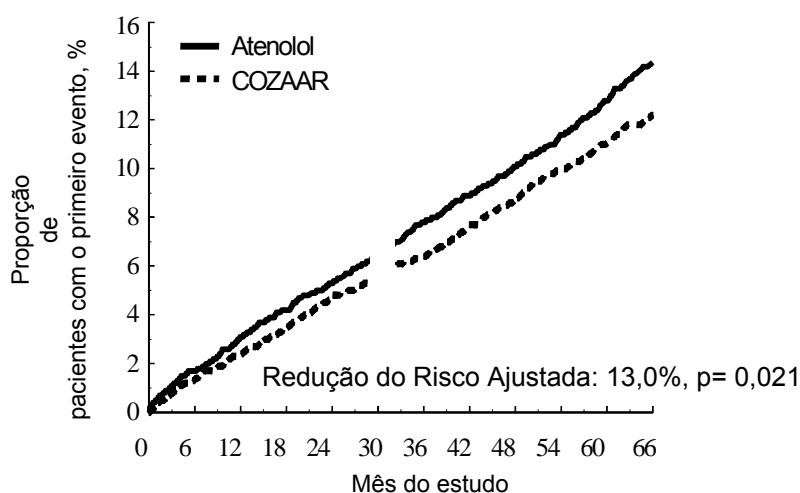


Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier do desfecho primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio nos grupos que receberam COZAAR[®] e atenolol, ajustadas para o escore de risco de Framingham e o grau de hipertrofia ventricular esquerda ao ECG no período basal.

O tratamento com COZAAR[®] reduziu o risco de acidente vascular cerebral em 25% comparativamente ao atenolol (p= 0,001). As taxas de morte cardiovascular e de infarto do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento. O efeito de COZAAR[®] no desfecho primário composto, aparentemente, foi superior e além dos efeitos benéficos do controle da pressão arterial apenas (veja Tabela a seguir).

DESFECHOS DO ESTUDO LIFE

Resultado	COZAAR [®] (N= 4.605) n (%)	Taxa ⁺	Atenolol (N= 4588) n (%)	Taxa*	Redução do Risco ⁺⁺	Valor de p
Desfecho Primário Composto	508 (11%)	23,8	588 (13%)	27,9	13%	0,021
Componentes do Objetivo Composto Primário						
Mortalidade Cardiovascular	204 (4%)	9,2	234 (5%)	10,6	11%	0,206
Acidente Vascular Cerebral	232 (5%)	10,8	309 (7%)	14,5	25%	0,001
Infarto do Miocárdio	198 (4%)	9,2	188 (4%)	8,7	-7%	0,491

⁺ Por 1.000 pacientes-anos de acompanhamento

⁺⁺ Ajustada para o escore de risco de Framingham e o grau de HVE ao ECG no período basal

Os outros desfechos clínicos do estudo LIFE foram: mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca ou angina *pectoris*, procedimentos de revascularização coronariana ou periférica e parada cardíaca com ressuscitação. Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos de tratamento nas taxas desses desfechos. Os pacientes que receberam COZAAR[®] apresentaram redução significativamente maior dos índices de hipertrofia ventricular esquerda ao ECG em comparação aos pacientes que receberam atenolol.

Os efeitos de COZAAR[®] *versus* atenolol na morbimortalidade cardiovasculares foram examinados em subgrupos de pacientes com histórico de diabetes *mellitus* (n= 1.195) ou de hipertensão sistólica isolada (ISH) (n= 1.326) no período basal. Em relação ao desfecho primário composto, os resultados observados nesses subgrupos foram compatíveis com o benefício da terapia com COZAAR[®] observado na população global do estudo: nos pacientes com diabetes, observou-se redução de 24% do risco (p= 0,03) e nos pacientes com hipertensão sistólica isolada, de 25% (p= 0,06). Compatível com os resultados observados na população global, a redução do risco de acidente vascular cerebral foi um importante fator contribuinte para o benefício observado nos pacientes com diabetes ou ISH.

Raça: Com base no estudo LIFE, os benefícios de COZAAR[®] sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares em comparação com os do atenolol não se aplicam a pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora os dois esquemas de tratamento tenham reduzido de forma eficaz a pressão arterial nessa população de pacientes. No estudo LIFE, COZAAR[®] diminuiu o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em comparação com o atenolol em pacientes hipertensos não negros com hipertrofia ventricular esquerda (n= 8.660) conforme medido pelo desfecho primário de incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio (p= 0,003). Nesse estudo, entretanto, o risco de apresentar o desfecho primário composto foi menor em pacientes negros que receberam atenolol em comparação com os que receberam COZAAR[®] (p= 0,03). No subgrupo de pacientes negros (n= 533; 6% dos pacientes do estudo LIFE), ocorreram 29 desfechos primários entre os 263 pacientes do grupo do atenolol (11%, 25,9/1.000 pacientes-anos) e 46, entre os 270 pacientes (17%, 41,8/1.000 pacientes-anos) do grupo do COZAAR[®].

Neste estudo, COZAAR[®] em geral foi bem tolerado. Seu perfil de tolerabilidade foi superior ao do atenolol, conforme evidenciado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos.

Estudo RENAAL: O estudo *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan* (RENAAL) foi um estudo mundial de grande porte, multicêntrico, randômico, controlado com placebo e duplo-cego que envolveu 1.513 pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria (751 receberam COZAAR[®]), com ou sem hipertensão. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos protetores renais de COZAAR[®] acima e além dos benefícios do controle da pressão arterial apenas. Para atingir esse objetivo, a meta da pressão arterial foi a mesma nos dois grupos de tratamento. Os pacientes com proteinúria e creatinina sérica entre 1,3 e 3,0 mg/dl foram distribuídos de modo randômico para receber 50 mg de COZAAR[®] uma vez ao dia, titulada de acordo com a resposta da pressão arterial, ou placebo, e terapia anti-hipertensiva convencional, excluindo-se inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II. Os pesquisadores foram orientados a titular o medicamento de estudo para 100 mg uma vez ao dia, conforme apropriado; 72% dos pacientes tomaram a dose diária de 100 mg durante a maioria do tempo em que receberam o medicamento de estudo. Em ambos os grupos, quando necessário, puderam ser adicionados outros agentes anti-hipertensivos (diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa- ou betabloqueadores e agentes de ação central). Os pacientes foram acompanhados por até 4,6 anos (média de 3,4 anos).

O desfecho primário do estudo foi o desfecho composto de duplicação da creatinina sérica, doença insuficiência renal terminal (necessidade de diálise ou transplante) ou morte. Os resultados mostraram que o tratamento com COZAAR[®] (327 eventos) em comparação com o placebo (359 eventos) resultou em redução do risco de 16,1% ($p=0,022$) para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto. Os resultados também demonstraram redução significativa do risco no grupo tratado com COZAAR[®] em relação aos seguintes componentes individuais e combinados do desfecho primário: 25,3% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ($p=0,006$); 28,6% de redução do risco de insuficiência renal terminal ($p=0,002$); 19,9% de redução do risco de insuficiência renal terminal ou morte ($p=0,009$); 21,0% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ou de insuficiência renal terminal ($p=0,010$). A taxa de morte por todas as causas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Os desfechos secundários do estudo foram: alteração da proteinúria; taxa de progressão da nefropatia e o composto de morbimortalidade de causas cardiovasculares (hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, revascularização, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou morte cardiovascular). Os resultados mostraram redução média de 34,3% do nível de proteinúria no grupo do COZAAR[®] ($p<0,001$). O tratamento com COZAAR[®] reduziu a taxa de declínio da função renal durante a fase crônica do estudo em 13,9%, $p=0,003$ (taxa média de declínio de 18,5%, $p=0,01$) conforme medido pela recíproca da concentração sérica de creatinina. Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu COZAAR[®] (247 eventos) e o grupo placebo (268 eventos) no desfecho composto de morbimortalidade cardiovascular, embora o estudo não tivesse poder para detectar este efeito.

Neste estudo, COZAAR[®] em geral foi bem tolerado conforme evidenciado pela incidência semelhante de descontinuações por efeitos adversos em comparação com o placebo.

Estudos ELITE I e ELITE II: No estudo ELITE, com 48 semanas de duração, que envolveu 722 pacientes com insuficiência cardíaca (Classe II-IV da NYHA), não se observaram diferenças no desfecho primário de disfunção renal persistente entre os pacientes que receberam COZAAR[®] e os que receberam captopril. A observação não esperada do benefício superior de COZAAR[®] na redução do risco de morte em relação ao captopril, observada no estudo ELITE, não foi confirmada no estudo de sobrevida definitivo, ELITE II, descrito a seguir.

Em um estudo que envolveu pacientes com insuficiência cardíaca, desenhado para avaliar prospectivamente a mortalidade (ELITE II), comparou-se um esquema contendo 50 mg de COZAAR[®] em dose única diária (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg 1x/dia) a um esquema contendo 50 mg de captopril 3x/dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg 3x/dia). Neste estudo ($n=3.152$), pacientes com insuficiência cardíaca (Classe II-IV da NYHA) foram acompanhados durante dois anos aproximadamente (mediana de acompanhamento de 1,5 ano) para avaliar se COZAAR[®] era superior ao captopril na redução da mortalidade por todas as causas. O desfecho primário não mostrou diferença estatisticamente significativa entre COZAAR[®] e captopril na redução da mortalidade por todas as causas (17,7% para o COZAAR[®] e 15,9% para o captopril, $p=0,16$). O desfecho secundário não mostrou diferença estatisticamente significativa na redução de

morte súbita de origem cardíaca e/ou parada cardíaca com ressuscitação (9,0% para COZAAR[®] e 7,3% para captopril, p= 0,08). O desfecho terciário de mortalidade por todas as causas e/ou hospitalizações por todas as causas não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre COZAAR[®] e captopril (47,7% para COZAAR[®] e 44,9% para captopril, p= 0,18). Em geral, os outros desfechos de morbidade e de mortalidade, incluindo melhora da classe funcional de acordo com a classificação da NYHA, não foram diferentes entre os grupos de tratamento.

Nesses dois estudos clínicos controlados em pacientes com insuficiência cardíaca, COZAAR[®] em geral foi bem tolerado e seu perfil de tolerabilidade foi superior ao do captopril, conforme avaliado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos e incidência significativamente mais baixa de tosse.

INDICAÇÕES

Hipertensão

COZAAR[®] é indicado para o tratamento da hipertensão.

COZAAR[®] é indicado para o tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com inibidor da ECA não é mais considerado adequado. Não é recomendada a troca do tratamento para COZAAR[®] em pacientes com insuficiência cardíaca que estejam estabilizados com inibidores da ECA.

Redução do Risco de Morbidade e Mortalidade Cardiovascular em Pacientes Hipertensos com Hipertrofia Ventricular Esquerda

COZAAR[®] é indicado para reduzir o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular avaliado pela incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (veja Raça).

Proteção Renal em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Proteinúria

COZAAR[®] é indicado para retardar a progressão da doença renal avaliada pela redução da incidência combinada de duplicação da creatinina sérica, insuficiência renal terminal (necessidade de diálise ou transplante renal) ou morte; e para reduzir a proteinúria.

CONTRA-INDICAÇÕES

COZAAR[®] é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Mantenha em temperatura entre 15°C e 30°C e proteja da luz.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

COZAAR[®] pode ser administrado com ou sem alimentos.

COZAAR[®] pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

Hipertensão

A dose usual inicial e de manutenção é de 50 mg uma vez ao dia para a maioria dos pacientes. O efeito anti-hipertensivo máximo é alcançado 3 a 6 semanas após o início do tratamento. Alguns pacientes podem obter benefício adicional se a dose for aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

Para pacientes com depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes tratados com altas doses de diuréticos), deve ser considerada uma dose inicial de 25 mg uma vez ao dia (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Não há necessidade de ajuste posológico inicial para pacientes idosos ou para pacientes com insuficiência renal, inclusive para pacientes sob diálise. Deve ser considerada a utilização de uma dose mais baixa para pacientes com histórico de insuficiência hepática (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda

A dose usual inicial de COZAAR[®] é de 50 mg uma vez ao dia. Uma dose baixa de hidroclorotiazida deve ser adicionada e/ou a dose de COZAAR[®] deve ser elevada para 100 mg uma vez ao dia, com base na resposta da pressão arterial.

Insuficiência cardíaca

A dose inicial de COZAAR[®] para pacientes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg uma vez ao dia. Geralmente, a dose deve ser titulada a intervalos semanais (isto é, 12,5 mg/dia, 25 mg/dia, 50 mg/dia) até a dose usual de manutenção de 50 mg uma vez ao dia, de acordo com a tolerabilidade do paciente.

Proteção Renal em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Proteinúria

A dose usual inicial é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia, com base na resposta da pressão arterial. COZAAR[®] pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos (por exemplo, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa ou betabloqueadores e agentes de ação central) e também com insulina e outros agentes hipoglicemiantes comumente utilizados (por exemplo: sulfoniluréias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

ADVERTÊNCIAS

Hipersensibilidade

Angioedema (veja REAÇÕES ADVERSAS)

Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrólítico

Em pacientes que apresentam depleção de volume intravascular (p. ex., aqueles tratados com altas doses de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática. Essas situações devem ser corrigidas antes da administração de COZAAR[®], ou deve-se utilizar dose inicial mais baixa (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO).

Desequilíbrios eletrolíticos são comuns em pacientes com comprometimento renal, com ou sem diabetes, e devem ser corrigidos. Em um estudo clínico que envolveu pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, a incidência de hipercalemia foi mais alta no grupo tratado com COZAAR[®] quando comparado ao grupo placebo; entretanto, poucos pacientes descontinuaram o tratamento em razão de hipercalemia (veja **REAÇÕES ADVERSAS** e **ACHADOS DE TESTES LABORATORIAIS**).

Insuficiência hepática

Com base nos dados de farmacocinética que demonstram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana potássica em pacientes com cirrose, deve-se considerar doses mais baixas para pacientes com histórico de insuficiência hepática (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO).

Insuficiência renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas, em indivíduos susceptíveis, alterações na função renal, inclusive insuficiência renal; essas alterações podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina podem aumentar as taxas de uréia sangüinea e de creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da

artéria de rim único. Foram relatados efeitos semelhantes com COZAAR®; essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Insuficiência cardíaca

O uso concomitante de COZAAR® e inibidores da ECA não foi adequadamente estudado.

Gravidez

Categoria de risco de gravidez: C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Quando utilizados durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e até morte do feto em desenvolvimento. Quando houver confirmação de gravidez, o tratamento com COZAAR® deve ser suspenso o mais rapidamente possível.

Embora não haja experiência com a utilização de COZAAR® em mulheres grávidas, estudos realizados com a losartana potássica em animais demonstraram danos e morte do feto e do recém-nascido; acredita-se que isto ocorra por um mecanismo farmacologicamente mediado pelos efeitos no sistema renina-angiotensina. Em humanos, a perfusão renal fetal, que depende do desenvolvimento do sistema renina-angiotensina, começa no segundo trimestre; assim, o risco para o feto aumenta se COZAAR® for administrado durante o segundo ou o terceiro trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres).

Amamentação

Não se sabe se a losartana potássica é excretado no leite humano.

Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e por causa do potencial de efeitos adversos para o lactente, deve-se optar por suspender a amamentação ou o tratamento com COZAAR®, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Raça

Com base no estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension - Intervenção com a losartana potássica para redução de desfechos na hipertensão*), os benefícios de COZAAR® na morbidade e mortalidade cardiovascular comparados aos do atenolol não se aplicam a pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora os dois esquemas terapêuticos reduzam efetivamente a pressão arterial em pacientes negros. Na população total do estudo LIFE (n= 9.193), o tratamento com COZAAR®, comparado ao atenolol reduziu em 13% (p= 0,021) o risco do desfecho primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Nesse estudo, COZAAR® reduziu o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular comparado ao atenolol em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda que não eram negros (n= 8.660) conforme avaliado pelo desfecho primário composto (incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio) (p= 0,003). Nesse estudo, entretanto, o risco de os pacientes negros que receberam atenolol apresentarem o desfecho primário composto foi menor quando comparado ao risco daqueles que receberam COZAAR® (p= 0,03). No subgrupo de pacientes negros (n= 533; 6% dos pacientes do Estudo LIFE), ocorreram 29 desfechos primários entre os 263 pacientes que receberam atenolol (11%, 25,9 por 1.000 pacientes/ano) e 46, entre os 270 pacientes que receberam COZAAR® (17%, 41,8 por 1.000 pacientes/ano).

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em Idosos

Nos estudos clínicos, não houve diferença relacionada à idade nos perfis de eficácia e segurança de losartan.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos estudos clínicos de farmacocinética realizados com hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital, cetoconazol e eritromicina, não foram identificadas interações medicamentosas de importância clínica. Houve relatos de redução dos níveis do metabólito ativo pela rifampicina e pelo fluconazol. Não foram avaliadas as consequências clínicas dessas interações.

A exemplo do que ocorre com outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (p. ex., espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio pode resultar em aumento do potássio sérico.

O efeito anti-hipertensivo de losartana, a exemplo do que ocorre com outros anti-hipertensivos, pode ser atenuado pelo antiinflamatório não esteróide indometacina.

REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados de hipertensão, verificou-se que COZAAR[®], em geral, é bem tolerado; os efeitos adversos foram em geral de natureza leve e transitória e não requereram a descontinuação do tratamento. A incidência geral de efeitos colaterais relatados com COZAAR[®] foi comparável à do placebo.

Em estudos clínicos controlados de hipertensão essencial, tontura foi o único efeito adverso relatado como relacionado à medicação com incidência superior à do placebo, em 1% ou mais dos pacientes tratados com COZAAR[®]. Além disso, efeitos ortostáticos relacionados à dose foram observados em menos de 1% dos pacientes. Raramente foi relatada erupção cutânea, embora a incidência em estudos clínicos controlados tenha sido menor do que a do placebo.

Nesses estudos clínicos duplo-cegos e controlados sobre hipertensão essencial, as seguintes experiências adversas relatadas com COZAAR[®] ocorreram em \geq 1% dos pacientes, independentemente da relação com a medicação:

	COZAAR® (n= 2.085)	Placebo (n= 535)
<i>Organismo em geral</i>		
Dor abdominal	1,7	1,7
Astenia/Fadiga	3,8	3,9
Dor torácica	1,1	2,6
Edema/Inchaço	1,7	1,9
<i>Cardiovascular</i>		
Palpitação	1,0	0,4
Taquicardia	1,0	1,7
<i>Digestivo</i>		
Diarréia	1,9	1,9
Dispepsia	1,1	1,5
Náuseas	1,8	2,8
<i>Musculoesquelético</i>		
Dor lombar	1,6	1,1
Câimbras musculares	1,0	1,1
<i>Nervoso/Psiquiátrico</i>		
Tontura	4,1	2,4
Cefaléia	14,1	17,2
Insônia	1,1	0,7
<i>Respiratório</i>		
Tosse	3,1	2,6
Congestão nasal	1,3	1,1
Faringite	1,5	2,6
Distúrbios sinusais	1,0	1,3
Infecção no trato respiratório superior	6,5	5,6

COZAAR® foi geralmente bem tolerado em estudos clínicos controlados sobre insuficiência cardíaca. Os efeitos adversos mais comuns relacionados à medicação foram tontura e hipotensão.

COZAAR® foi geralmente bem tolerado em um estudo clínico que envolveu pacientes com hipertrofia ventricular esquerda. As reações adversas relacionadas à medicação mais comuns foram tontura, astenia/fadiga e vertigem.

No estudo LIFE, dentre os pacientes sem diabetes no período basal, a incidência de novos casos de diabetes *mellitus* com COZAAR® foi mais baixa quando comparada àquela observada com o atenolol (242 pacientes *versus* 320 pacientes, respectivamente, $p < 0,001$). Como não foi incluído no estudo um grupo com placebo, não se sabe se isso representa efeito benéfico do COZAAR® ou reação adversa ao atenolol.

COZAAR® foi geralmente bem tolerado em um estudo clínico controlado que envolveu pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria. As reações adversas relacionadas à medicação mais comuns foram astenia/fadiga, tontura, hipotensão e hipercalemia (veja ADVERTÊNCIAS, **Hipotensão e Desequilíbrio hidroeletrólítico**).

Após a comercialização do produto, foram relatados os seguintes efeitos adversos:

Hipersensibilidade: reações anafiláticas, angioedema, incluindo edema de laringe e glote, com obstrução das vias aéreas e/ou edema de face, lábios, faringe e/ou língua, foram relatados raramente em pacientes tratados com losartan; alguns desses pacientes apresentaram anteriormente angioedema com outros medicamentos, entre eles os inibidores da ECA. Vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schoenlein, foi raramente relatada.

Gastrintestinais: anormalidades da função hepática, hepatite (relatada raramente).

Hematológico: anemia.
Musculoesquelético: mialgia.
Sistemas nervoso/psiquiátrico: enxaqueca.
Respiratório: tosse.
Pele: urticária, prurido.

ACHADOS DE TESTES LABORATORIAIS

Em estudos clínicos controlados sobre hipertensão essencial, alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais-padrão foram raramente associadas com a administração de COZAAR®. Hipercalemia (potássio sérico > 5,5 mEq/L) ocorreu em 1,5% dos pacientes nos estudos clínicos sobre hipertensão. Em um estudo clínico conduzido em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, 9,9% dos pacientes tratados com COZAAR® e 3,4% dos pacientes que receberam placebo desenvolveram hipercalemia (veja **ADVERTÊNCIAS, Hipotensão e Desequilíbrio de hidroeletrólítico**). Raramente ocorreram aumentos de ALT que, em geral, desapareceram com a descontinuação do tratamento.

SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de superdose seriam hipotensão e taquicardia; bradicardia poderia ocorrer por estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, deve-se instituir tratamento de suporte.

Nem a losartana, nem o seu metabólito ativo podem ser removidos da circulação por hemodiálise.

ARMAZENAGEM

Mantenha em temperatura entre 15°C e 30°C e proteja da luz.

Dizeres Legais

Registro M.S.: 1.0029.0007

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Produzido por:

COZAAR® 12,5 mg e 100 mg:

Merck Sharp & Dohme

Shotton Lane, Cramlington

Northumberland NE23 3JU, United Kingdom

COZAAR® 50 mg:

Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.

Av. División del Norte 3377 - Colonia Xotepingo, México, DF

Embalado por:

COZAAR® 12,5 mg, 50 mg e 100 mg.

Merck Sharp & Dohme de México S.A. de CV.

Av. División del Norte 3377 - Colonia Xotepingo, México, DF

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

® Marca registrada de E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, EUA.

WPC 072002

MSD on Line 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Venda sob prescrição médica.