



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICION N° **5390**

BUENOS AIRES, 02 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011335-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto COZAAREX / LOSARTÁN POTÁSICO forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 12,5mg, 50mg y 100mg, autorizado por el Certificado N° 44.568.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 78 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5390

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 32 a 61 para la Especialidad Medicinal denominada COZAAREX / LOSARTÁN POTÁSICO forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 12,5mg, 50mg y 100mg, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.568 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-011335-11-0

DISPOSICION N° 5390

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO**

**COZAAREX®**

LOSARTÁN POTÁSICO 12,5 mg\*\*

LOSARTÁN POTÁSICO 50 mg\*

LOSARTÁN POTÁSICO 100 mg\*\*

Comprimidos

INDUSTRIA MEXICANA\*  
INDUSTRIA INGLESA\*\*

VENTA BAJO RECETA

**FORMULA:**

**Cada comprimido de 12,5 mg contiene:**

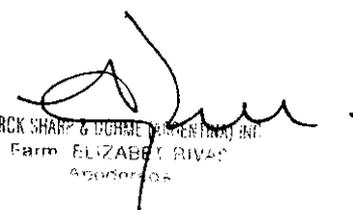
Losartán potásico.....	12.50	mg
Celulosa microcristalina.....	26.25	mg
Lactosa hidratada .....	25.25	mg
Almidón pregelatinizado NF 1551 .....	10.48	mg
Estearato de Magnesio .....	0.52	mg
Hidroxipropilcelulosa .....	0.90	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa .....	0.90	mg
Dióxido de titanio.....	0.435	mg
Indigo carmín laca alumínica .....	0.015	mg
Cera carnauba .....	0.05	mg

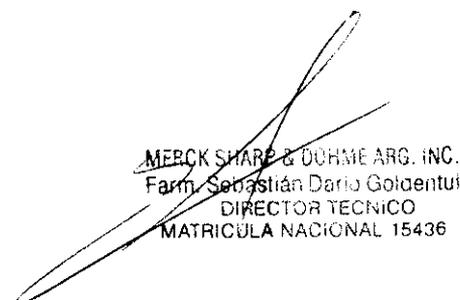
**Cada comprimido de 50 mg contiene:**

Losartán Potásico.....	50	mg
Celulosa Microcristalina.....	52.5	mg
Lactosa Hidratada .....	25.5	mg
Almidón Pregelatinizado 1500.....	20.95	mg
Estearato de Magnesio.....	1.05	mg
Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica).....	1.80	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	1.80	mg
Dióxido de Titanio.....	0.90	mg
Cera Carnauba.....	0.05	mg

**Cada comprimido de 100 mg contiene:**

Losartán Potásico.....	100	mg
Celulosa Microcristalina.....	105	mg
Lactosa Hidratada .....	51.0	mg
Almidón Pregelatinizado 1500.....	41.9	mg
Estearato de Magnesio.....	2.10	mg
Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica).....	3.60	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3.60	mg
Dióxido de Titanio.....	1.80	mg
Cera Carnauba.....	0.05	mg

  
 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Av. Corrientes 424

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentui  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

5 3 9 0

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

**COZAAREX<sup>®</sup>** (Losartán potásico), el primero de una nueva clase de agentes para el tratamiento de la hipertensión, es un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>). **COZAAREX** también proporciona una reducción en el riesgo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y protección renal para los pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria.

Según el Código ATC se encuadra como: C09C - Medicamentos activos sobre el Sistema renina-angiotensina.

### MECANISMO DE ACCIÓN

La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un importante factor determinante en la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une a los receptores AT<sub>1</sub> existentes en muchos tejidos (por ejemplo, músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. También estimula la proliferación de las células musculares lisas. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT<sub>2</sub>, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.

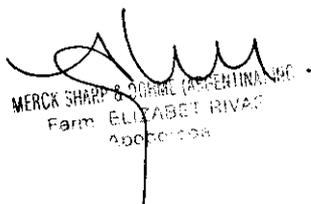
Losartán es un compuesto sintético potente, activo por vía oral. Los bioensayos de unión y farmacológicos han mostrado que se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. *In vitro* e *in vivo*, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones de importancia fisiológica de la angiotensina II, independientemente del origen o de la vía de síntesis de ésta. En contraste con algunos péptidos antagonistas de la angiotensina II, el losartán no tiene ningún efecto agonista.

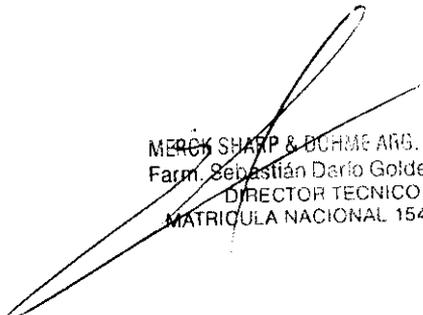
Losartán se une selectivamente a los receptores AT<sub>1</sub>, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, no inhibe la ECA (cinnasa II), la enzima que degrada la bradiquinina. Además, losartán no tiene efectos que no estén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

### FARMACOCINETICA

#### **Absorción:**

Seguido a la administración oral, el losartán es bien absorbido 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 33%. Las concentraciones medias máximas del losartán y su metabolito activo son alcanzadas en 1 hora y 3-4 horas, respectivamente. No hubo efectos clínicos significativos en el perfil de concentraciones plasmáticas de losartán cuando se administró la droga con una comida estándar.

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABET RIVAD  
49000000

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentur  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

Tanto el Losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en un 99%. El volumen de distribución del losartán es de 34 litros. Estudios en ratas indican que el losartán atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica.

**Metabolismo:**

Aproximadamente el 14% de una dosis de losartán administrada oralmente o intravenosamente es convertida a su metabolito activo. Seguido a la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con C<sup>14</sup>, la radioactividad circulante en plasma es primariamente atribuida al losartán y su metabolito activo. Se vio una conversión mínima del losartán a su metabolito activo en aproximadamente el uno por ciento de los individuos estudiados.

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

**Eliminación:**

Los clearances plasmáticos del losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 600 mL/min y 50 mL/min, respectivamente. Los clearances renales de losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 74 mL/min y 26 mL/min, respectivamente. Cuando el losartán es administrado oralmente, aproximadamente el 4 % de la dosis es excretado sin cambios en la orina, y aproximadamente el 6 % de la dosis es excretado en la orina como metabolito activo. La farmacocinética del losartán y su metabolito activo son lineales con el aumento de las dosis de losartán potásico hasta 200 mg.

Seguido a la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo declinan poliexponencialmente con una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante un dosaje diario con 100 mg, ni el losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en plasma.

La excreción biliar y urinaria contribuyen a la eliminación del losartán y sus metabolitos. Seguido a un dosis oral de losartán marcado con C<sup>14</sup> en hombres, aproximadamente el 35 % de la radiactividad es recuperada en la orina y 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de losartán marcado con C<sup>14</sup> en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

**INDICACIONES:**

**Hipertensión**

**COZAAREX** está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

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

**COZAAREX** está indicado para reducir el riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad medida según la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver **Raza**).

**Protección Renal en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria**

**COZAAREX** está indicado para retardar la progresión de la enfermedad renal, según lo medido como reducción de la incidencia combinada de la duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante renal) o muerte; y para reducir la proteinuria.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABETH RIVAR  
Apo. 1001

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

5390

**Insuficiencia Cardíaca**

**COZAAREX** está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (en pacientes  $\geq$  60 años), cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) no continúe siendo adecuado por incompatibilidad (especialmente tos), o contraindicación. No se recomienda cambiar a **COZAAREX** a los pacientes con insuficiencia cardíaca que hayan sido estabilizados con inhibidores de la ECA. Los pacientes deberían tener una fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq$  40% y deben estar clínicamente estables y en un régimen de tratamiento establecido para la Insuficiencia cardíaca crónica.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

**COZAAREX** puede ser administrado con o sin alimentos.

**COZAAREX** puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos

**Hipertensión**

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

En los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) se debe considerar una dosificación inicial de 25 mg una vez al día (ver **PRECAUCIONES**).

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

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

La dosis inicial habitual es de 50 mg de **COZAAREX** una vez al día. Considerando la respuesta sobre la presión sanguínea, puede agregarse una dosis baja de hidroclorotiazida y/o se puede incrementar la dosis de **COZAAREX** a 100 mg una vez al día.

**Protección Renal en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria**

La dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 100 mg una vez al día, en base a la respuesta de la presión arterial. **COZAAREX** puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (por ej. diuréticos, bloqueantes de los canales cálcicos, alfa o betabloqueantes y agentes de acción central) como así también con insulina y otros agentes hipoglucemiantes comúnmente utilizados (por ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

**Insuficiencia Cardíaca**

La dosis inicial de **COZAAREX** en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12.5 mg una vez al día. La dosis debe ser generalmente titulada a intervalos semanales (es decir, 12.5 mg por día, 25 mg por día, 50 mg por día) hasta la dosis habitual de mantenimiento de 50 mg una vez al día, según lo tolerado por el paciente.

**CONTRAINDICACIONES:**

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABETH RIVERA  
40000000

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

**COZAAREX** está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

**PRECAUCIONES:**

**Hipersensibilidad:** Angioedema. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico**

Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Estas condiciones deben corregirse antes de administrar **COZAAREX**, o se debe utilizar una dosificación inicial menor (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con deterioro renal, con o sin diabetes, y deben ser contemplados. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperkalemia fue superior en el grupo tratado con **COZAAREX** respecto al grupo placebo; sin embargo, pocos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hiperkalemia (ver **REACCIONES ADVERSAS y Pruebas de Laboratorio**).

**Deterioro de la Función Hepática**

En base a los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

**Deterioro de la Función Renal**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han informado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal, en individuos susceptibles; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón solitario. Se han reportado efectos similares con **COZAAREX**, estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento.

**Embarazo**

**Cuando se usan durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender la administración de COZAAREX lo más pronto posible.**

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

**Madres en Período de Lactancia**

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Colodanti  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15435

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Colodanti  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15435

No se sabe si losartán es excretado en la leche materna. Como muchos medicamentos sí son excretados por esa vía, y debido al riesgo de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

### Uso Pediátrico

Hay datos limitados sobre la eficacia y seguridad del losartán en el tratamiento de la hipertensión en niños de 6 a 16 años de edad.

Se encuentran disponibles datos farmacocinéticos en hipertensión limitados en niños a partir de 1 mes de edad.

En pacientes que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día, en pacientes de 20 a 50 Kg. En casos excepcionales, la dosis puede ser incrementada a un máximo de 50 mg una vez al día. La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta de la presión sanguínea.

En pacientes de más de 50 Kg., la dosis usual es de 50 mg una vez al día. En casos excepcionales, la dosis puede ser ajustada a un máximo de 100 mg una vez al día. Dosis por encima de 1.4 mg/Kg (o que excedan los 100 mg) diarios no han sido estudiadas en pacientes pediátricos.

Como hay datos limitados del uso de losartán en niños menores de 6 años, su uso no está recomendado.

Como no hay datos disponibles, no está recomendado el uso en niños con filtración glomerular menor de 30 ml/min./1.73 m<sup>2</sup>.

El losartán no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

### Empleo en Pacientes de Edad Avanzada

En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia relacionada con la edad en el perfil de eficacia y seguridad de losartán.

### Raza

Basados en el estudio LIFE (Estudio de Intervención con Losartán para la Reducción del Riesgo Cardiovascular en Hipertensión), los beneficios de **COZAAREX** sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad comparado con Atenolol no son aplicables a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes de tratamiento redujeron con efectividad la presión arterial en estos pacientes. En el conjunto de la población incluida en el estudio LIFE (n = 9193), el tratamiento con **COZAAREX** resultó en una reducción del 13.0% de riesgo (p = 0.021) comparado con atenolol en pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto, combinando la incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, **COZAAREX** disminuyó el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular comparado con atenolol en pacientes que no fueran de raza negra, pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (n = 8660) valorados mediante el punto final primario de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (p = 0.003). Sin embargo, en este estudio, los pacientes de raza negra tratados con atenolol, mostraron un riesgo menor en el punto final primario compuesto, comparado a los pacientes negros tratados con **COZAAREX** (p = 0.03).

En el subgrupo de pacientes de raza negra (n= 533; 6% de los pacientes del estudio LIFE), hubo 29 puntos finales primarios sobre 263 pacientes con atenolol (11%, 25,9 por mil pacientes/año), y 46 puntos finales primarios sobre 270 pacientes (17%, 41,8 por mil pacientes/año) con **COZAAREX**.

### Interacciones Medicamentosas

En estudios clínicos farmacocinéticos, no se ha identificado ninguna interacción de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Han habi

do informes acerca de que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que con otras drogas que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej. espironolactona, triamtireno, amilorida), suplementos potásicos o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden conducir a aumentos en el potasio sérico.

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

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

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

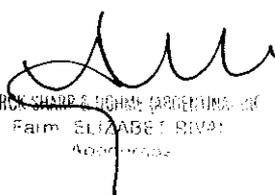
Se ha reportado en la literatura que en los pacientes con enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, o diabetes con daño de los órganos blanco, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con el uso de un agente único del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (por ejemplo, mediante la adición de un inhibidor de la ECA a un antagonista de los receptores de la angiotensina II) debe limitarse a casos individualmente definidos con estrecha vigilancia de la función renal.

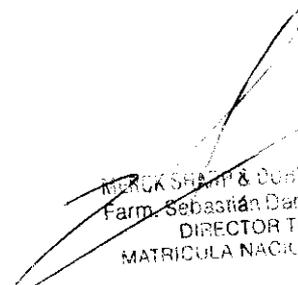
**REACCIONES ADVERSAS:**

**COZAAREX** ha sido generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados en hipertensión; habitualmente, las reacciones adversas han sido leves y transitorias y no requirieron la discontinuación del tratamiento. La incidencia global de reacciones adversas reportadas con **COZAAREX** fue similar a la observada con placebo.

En los estudios clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto colateral informado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con **COZAAREX**. Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos del 1% de los pacientes. Hubo casos excepcionales de erupción cutánea, aunque en los ensayos clínicos controlados su incidencia fue menor que con placebo.

En estos estudios doble ciego, controlados, en hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con **COZAAREX** en  $\geq 1\%$  de los pacientes, independientemente de la relación causal con la droga:

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABETH RIVA  
Apothecary

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío González  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

	COZAAREX (n=2085)	Placebo (n=535)
<b>Generales</b>		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor torácico	1.1	2.6
Edema/tumefacción	1.7	1.9
<b>Cardiovasculares</b>		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
<b>Digestivas</b>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náuseas	1.8	2.8
<b>Musculoesqueléticas</b>		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
<b>Nerviosas/Psiquiátricas</b>		
Mareos	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
<b>Respiratorias</b>		
Tos	3.1	2.6
Congestión nasal	1.3	1.1
Faringitis	1.5	2.6
Sinusitis	1.0	1.3
Infección respiratoria	6.5	5.6

**COZAAREX** ha demostrado ser generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

En el estudio LIFE, sobre pacientes no diabéticos al inicio, hubo una menor incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus con **COZAAREX** comparado con atenolol (242 pacientes versus 320 pacientes respectivamente,  $p < 0,001$ ).

Debido a que no hubo ningún grupo placebo incluido en este estudio, no se sabe si esto representa un efecto beneficioso de **COZAAREX** o un efecto adverso de atenolol.

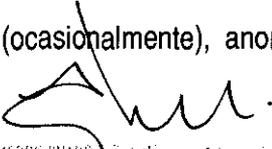
**COZAAREX** fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron astenia/fatiga, mareos, hipotensión e hiperkalemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico).

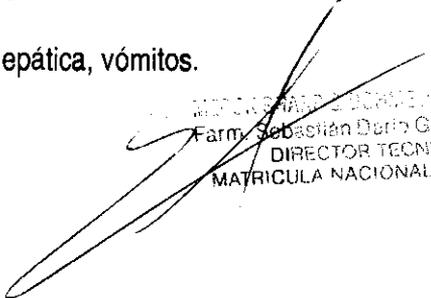
Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales con la experiencia post-comercialización:

**Hipersensibilidad:** Se han reportado ocasionalmente en pacientes tratados con losartán reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo tumefacción de laringe y glotis causando obstrucción de las vías aéreas y/o edema de cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otras drogas, incluyendo inhibidores de la ECA.

Rara vez, se ha reportado, vasculitis, incluyendo la púrpura de Henoch-Schoenlein.

**Gastrointestinales:** Hepatitis (ocasionalmente), anormalidades de la función hepática, vómitos.

  
 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 Farm. Elizabeth  
 Apodaca

  
 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 Farm. Sebastián Derio Goldentui  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

5390

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración de la droga:** malestar

**Hematológicas:** Anemia, trombocitopenia (ocasionalmente).

**Musculoesqueléticas:** Mialgia, artralgia.

**Sistema Nervioso/Psiquiátricas:** Migraña, disgeusia.

**Trastornos en el sistema reproductivo y en las mamas:** disfunción eréctil/ impotencia.

**Respiratorias:** Tos

**Cutáneas:** Urticaria, prurito, eritroedema, fotosensibilidad.

**Pruebas de laboratorio:**

En los ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, rara vez se asociaron con la administración de **COZAAREX** cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar. Ocurrió hiperkalemia (potasio sérico >5.5 mEq/l) en 1.5% de los pacientes en los estudios clínicos en hipertensión. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, el 9.9% de los pacientes tratados con **COZAAREX** y el 3.4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperkalemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico). Ocasionalmente se presentaron casos de aumento de la ALT, que generalmente se resolvieron al suspender el tratamiento.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

Los datos relativos a la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación serían hipotensión y taquicardia. Podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). De ocurrir hipotensión sintomática, debe instituirse un tratamiento de mantenimiento.

Ni losartán, ni su metabolito activo pueden ser removidos por hemodiálisis.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777**

**PRESENTACIONES:**

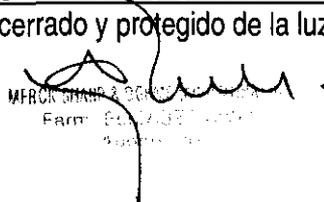
**COZAAREX 12.5 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 21, 28, 30 y 48 comprimidos.

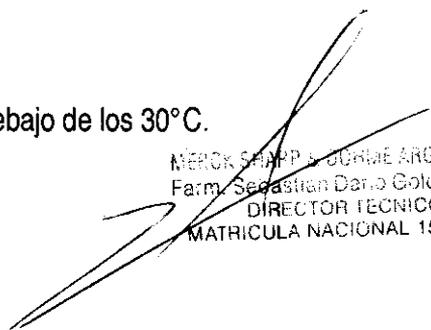
**COZAAREX 50 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos.

**COZAAREX 100 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

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

  
MERC SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul

  
MERC SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

**5390**

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.  
INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.568

Director Técnico: Sebastian Darío Goldentul – Farmacéutico

Última Revisión ANMAT : ...

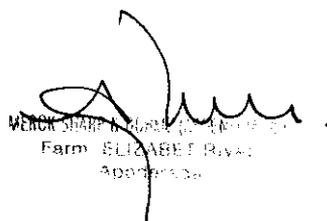
<p><b>COZAAREX 12.5 mg y 100 mg comprimidos</b> Fabricado por: <b>MERCK SHARP &amp; DOHME Ltd.</b> Northumberland NE23 9JU, Shotton Lane, Cramlington - Inglaterra</p>	<p><b>COZAAREX 50 mg comprimidos</b> Fabricado por: <b>MERCK SHARP &amp; DOHME de MÉXICO S.A. de CV</b> Av. División del Norte N° 3377 D.F., México</p>
--	---

Importado y Comercializado por:

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires

**WPC-MK0954-T-062011**

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIABET ROVATI  
Argentina

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Sebastian Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO** **5 3 9 0**

**COZAAREX®**

- LOSARTÁN POTÁSICO 12,5 mg\*\*
  - LOSARTÁN POTÁSICO 50 mg\*
  - LOSARTÁN POTÁSICO 100 mg\*\*
- Comprimidos

INDUSTRIA MEXICANA\*  
 INDUSTRIA INGLESA\*\*

VENTA BAJO RECETA

**FORMULA:**

**Cada comprimido de 12,5 mg contiene:**

Losartán potásico.....	12.50	mg
Celulosa microcristalina.....	26.25	mg
Lactosa hidratada .....	25.25	mg
Almidón pregelatinizado NF 1551 .....	10.48	mg
Estearato de Magnesio .....	0.52	mg
Hidroxipropilcelulosa .....	0.90	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa .....	0.90	mg
Dióxido de titanio.....	0.435	mg
Indigo carmín laca alumínica .....	0.015	mg
Cera carnauba .....	0.05	mg

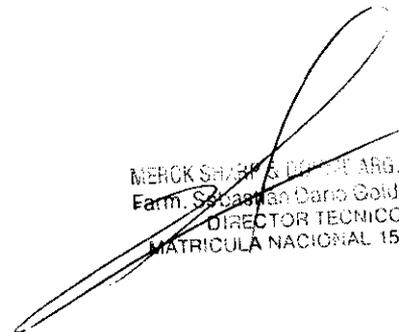
**Cada comprimido de 50 mg contiene:**

Losartán Potásico.....	50	mg
Celulosa Microcristalina.....	52.5	mg
Lactosa Hidratada .....	25.5	mg
Almidón Pregelatinizado 1500.....	20.95	mg
Estearato de Magnesio.....	1.05	mg
Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica).....	1.80	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	1.80	mg
Dióxido de Titanio.....	0.90	mg
Cera Carnauba.....	0.05	mg

**Cada comprimido de 100 mg contiene:**

Losartán Potásico.....	100	mg
Celulosa Microcristalina.....	105	mg
Lactosa Hidratada .....	51.0	mg
Almidón Pregelatinizado 1500.....	41.9	mg
Estearato de Magnesio.....	2.10	mg
Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica).....	3.60	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3.60	mg
Dióxido de Titanio.....	1.80	mg
Cera Carnauba.....	0.05	mg

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
 Firm: ELIZABETH RIVAR  
 Director Técnico

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Firm: Sebastian Dario Goldeant  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

5390

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

**COZAAREX®** (Losartán potásico), el primero de una nueva clase de agentes para el tratamiento de la hipertensión, es un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>). **COZAAREX** también proporciona una reducción en el riesgo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y protección renal para los pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria.

Según el Código ATC se encuadra como: C09C - Medicamentos activos sobre el Sistema renina-angiotensina.

### MECANISMO DE ACCIÓN

La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un importante factor determinante en la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une a los receptores AT<sub>1</sub> existentes en muchos tejidos (por ejemplo, músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. También estimula la proliferación de las células musculares lisas. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT<sub>2</sub>, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.

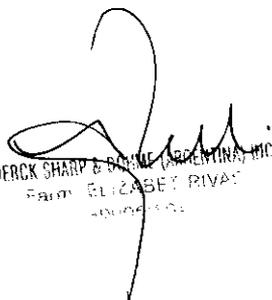
Losartán es un compuesto sintético potente, activo por vía oral. Los bioensayos de unión y farmacológicos han mostrado que se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. *In vitro* e *in vivo*, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones de importancia fisiológica de la angiotensina II, independientemente del origen o de la vía de síntesis de ésta. En contraste con algunos péptidos antagonistas de la angiotensina II, el losartán no tiene ningún efecto agonista.

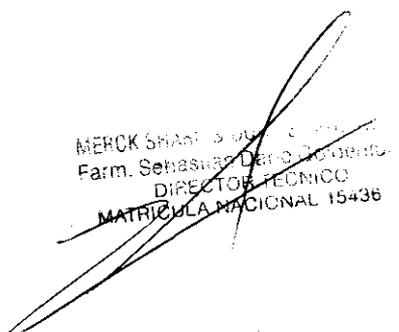
Losartán se une selectivamente a los receptores AT<sub>1</sub>, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, no inhibe la ECA (cinnasa II), la enzima que degrada la bradiquinina. Además, losartán no tiene efectos que no estén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

### FARMACOCINETICA

#### Absorción:

Seguido a la administración oral, el losartán es bien absorbido 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 33%. Las concentraciones medias máximas del losartán y su metabolito activo son alcanzadas en 1 hora y 3-4 horas, respectivamente. No hubo efectos clínicos significativos en el perfil de concentraciones plasmáticas de losartán cuando se administró la droga con una comida estándar.

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA, INC.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Buenos Aires

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA, INC.  
Farm. Sebastian Dario Roberto  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Tanto el Losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en un 99%. El volumen de distribución del losartán es de 34 litros. Estudios en ratas indican que el losartán atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica.

**Metabolismo:**

Aproximadamente el 14% de una dosis de losartán administrada oralmente o intravenosamente es convertida a su metabolito activo. Seguido a la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con C<sup>14</sup>, la radioactividad circulante en plasma es primariamente atribuida al losartán y su metabolito activo. Se vio una conversión mínima del losartán a su metabolito activo en aproximadamente el uno por ciento de los individuos estudiados.

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

**Eliminación:**

Los clearances plasmáticos del losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 600 mL/min y 50 mL/min, respectivamente. Los clearances renales de losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 74 mL/min y 26 mL/min, respectivamente. Cuando el losartán es administrado oralmente, aproximadamente el 4 % de la dosis es excretado sin cambios en la orina, y aproximadamente el 6 % de la dosis es excretado en la orina como metabolito activo. La farmacocinética del losartán y su metabolito activo son lineales con el aumento de las dosis de losartán potásico hasta 200 mg.

Seguido a la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo declinan poliexponencialmente con una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante un dosaje diario con 100 mg, ni el losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en plasma.

La excreción biliar y urinaria contribuyen a la eliminación del losartán y sus metabolitos. Seguido a un dosis oral de losartán marcado con C<sup>14</sup> en hombres, aproximadamente el 35 % de la radiactividad es recuperada en la orina y 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de losartán marcado con C<sup>14</sup> en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

**INDICACIONES:**

**Hipertensión**

**COZAAREX** está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

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

**COZAAREX** está indicado para reducir el riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad medida según la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver **Raza**).

**Protección Renal en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria**

**COZAAREX** está indicado para retardar la progresión de la enfermedad renal, según lo medido como reducción de la incidencia combinada de la duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante renal) o muerte; y para reducir la proteinuria.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) SDC  
Farm. ELIZABET RIVAC  
Buenos Aires

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) SDC  
Farm. Sebastián Darío Goldenro  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

### Insuficiencia Cardíaca

**COZAAREX** está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (en pacientes  $\geq 60$  años), cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) no continúe siendo adecuado por incompatibilidad (especialmente tos), o contraindicación. No se recomienda cambiar a **COZAAREX** a los pacientes con insuficiencia cardíaca que hayan sido estabilizados con inhibidores de la ECA. Los pacientes deberían tener una fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$  y deben estar clínicamente estables y en un régimen de tratamiento establecido para la insuficiencia cardíaca crónica.

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

**COZAAREX** puede ser administrado con o sin alimentos.

**COZAAREX** puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos

### Hipertensión

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

En los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) se debe considerar una dosificación inicial de 25 mg una vez al día (ver **PRECAUCIONES**).

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

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

La dosis inicial habitual es de 50 mg de **COZAAREX** una vez al día. Considerando la respuesta sobre la presión sanguínea, puede agregarse una dosis baja de hidroclorotiazida y/o se puede incrementar la dosis de **COZAAREX** a 100 mg una vez al día.

### Protección Renal en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria

La dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 100 mg una vez al día, en base a la respuesta de la presión arterial. **COZAAREX** puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (por ej. diuréticos, bloqueantes de los canales cálcicos, alfa o betabloqueantes y agentes de acción central) como así también con insulina y otros agentes hipoglucemiantes comúnmente utilizados (por ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

### Insuficiencia Cardíaca

La dosis inicial de **COZAAREX** en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12.5 mg una vez al día. La dosis debe ser generalmente titulada a intervalos semanales (es decir, 12.5 mg por día, 25 mg por día, 50 mg por día) hasta la dosis habitual de mantenimiento de 50 mg una vez al día, según lo tolerado por el paciente.

### CONTRAINDICACIONES:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Sebastián Darío Geluente  
Aplicación

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Sebastián Darío Geluente  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

**COZAAREX** está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

**PRECAUCIONES:**

**Hipersensibilidad:** Angioedema. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico**

Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Estas condiciones deben corregirse antes de administrar **COZAAREX**, o se debe utilizar una dosificación inicial menor (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con deterioro renal, con o sin diabetes, y deben ser contemplados. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperkalemia fue superior en el grupo tratado con **COZAAREX** respecto al grupo placebo; sin embargo, pocos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hiperkalemia (ver **REACCIONES ADVERSAS y Pruebas de Laboratorio**).

**Deterioro de la Función Hepática**

En base a los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

**Deterioro de la Función Renal**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han informado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal, en individuos susceptibles; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento.

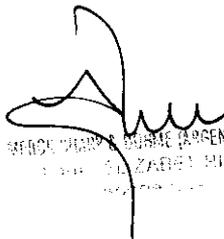
Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón solitario. Se han reportado efectos similares con **COZAAREX**, estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento.

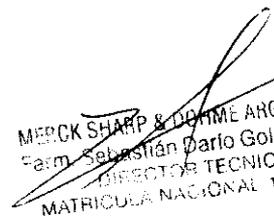
**Embarazo**

**Cuando se usan durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender la administración de COZAAREX lo más pronto posible.**

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

**Madres en Período de Lactancia**

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
CALLE SAN ZABEL 1154-1  
11200 ROSARIO, SANTA FE

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentui  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

5390

No se sabe si losartán es excretado en la leche materna. Como muchos medicamentos sí son excretados por esa vía, y debido al riesgo de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

### Uso Pediátrico

Hay datos limitados sobre la eficacia y seguridad del losartán en el tratamiento de la hipertensión en niños de 6 a 16 años de edad.

Se encuentran disponibles datos farmacocinéticos en hipertensión limitados en niños a partir de 1 mes de edad.

En pacientes que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día, en pacientes de 20 a 50 Kg. En casos excepcionales, la dosis puede ser incrementada a un máximo de 50 mg una vez al día. La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta de la presión sanguínea.

En pacientes de más de 50 Kg., la dosis usual es de 50 mg una vez al día. En casos excepcionales, la dosis puede ser ajustada a un máximo de 100 mg una vez al día. Dosis por encima de 1.4 mg/Kg (o que excedan los 100 mg) diarios no han sido estudiadas en pacientes pediátricos.

Como hay datos limitados del uso de losartán en niños menores de 6 años, su uso no está recomendado.

Como no hay datos disponibles, no está recomendado el uso en niños con filtración glomerular menor de 30 ml/min./1.73 m<sup>2</sup>.

El losartán no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

### Empleo en Pacientes de Edad Avanzada

En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia relacionada con la edad en el perfil de eficacia y seguridad de losartán.

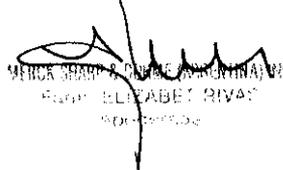
### Raza

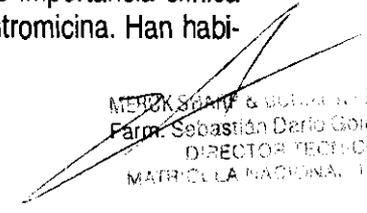
Basados en el estudio LIFE (Estudio de Intervención con Losartán para la Reducción del Riesgo Cardiovascular en Hipertensión), los beneficios de **COZAAREX** sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad comparado con Atenolol no son aplicables a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes de tratamiento redujeron con efectividad la presión arterial en estos pacientes. En el conjunto de la población incluida en el estudio LIFE (n = 9193), el tratamiento con **COZAAREX** resultó en una reducción del 13.0% de riesgo (p = 0.021) comparado con atenolol en pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto, combinando la incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, **COZAAREX** disminuyó el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular comparado con atenolol en pacientes que no fueran de raza negra, pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (n = 8660) valorados mediante el punto final primario de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (p = 0.003). Sin embargo, en este estudio, los pacientes de raza negra tratados con atenolol, mostraron un riesgo menor en el punto final primario compuesto, comparado a los pacientes negros tratados con **COZAAREX** (p = 0.03).

En el subgrupo de pacientes de raza negra (n= 533; 6% de los pacientes del estudio LIFE), hubo 29 puntos finales primarios sobre 263 pacientes con atenolol (11%, 25,9 por mil pacientes/año), y 46 puntos finales primarios sobre 270 pacientes (17%, 41,8 por mil pacientes/año) con **COZAAREX**.

### Interacciones Medicamentosas

En estudios clínicos farmacocinéticos, no se ha identificado ninguna interacción de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, dimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Han habi-

  
MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Firma: ELZABET RIVAS  
S01-000022

  
MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Firma: Sebastián Darío Goidan  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15479

5390

do informes acerca de que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que con otras drogas que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej. espironolactona, triamtireno, amilorida), suplementos potásicos o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden conducir a aumentos en el potasio sérico.

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

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

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

Se ha reportado en la literatura que en los pacientes con enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, o diabetes con daño de los órganos blanco, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con el uso de un agente único del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (por ejemplo, mediante la adición de un inhibidor de la ECA a un antagonista de los receptores de la angiotensina II) debe limitarse a casos individualmente definidos con estrecha vigilancia de la función renal.

**REACCIONES ADVERSAS:**

**COZAAREX** ha sido generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados en hipertensión; habitualmente, las reacciones adversas han sido leves y transitorias y no requirieron la discontinuación del tratamiento. La incidencia global de reacciones adversas reportadas con **COZAAREX** fue similar a la observada con placebo.

En los estudios clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto colateral informado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con **COZAAREX**. Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos del 1% de los pacientes. Hubo casos excepcionales de erupción cutánea, aunque en los ensayos clínicos controlados su incidencia fue menor que con placebo.

En estos estudios doble ciego, controlados, en hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con **COZAAREX** en  $\geq 1\%$  de los pacientes, independientemente de la relación causal con la droga:

  
MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC  
SARAH ELIZABETH DIVAN  
Pharmaceutical Division

  
MERC SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Sebastián Darío Boidenfo  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

	COZAAREX (n=2085)	Placebo (n=535)
<b>Generales</b>		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor torácico	1.1	2.6
Edema/tumefacción	1.7	1.9
<b>Cardiovasculares</b>		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
<b>Digestivas</b>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náuseas	1.8	2.8
<b>Musculoesqueléticas</b>		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
<b>Nerviosas/Psiquiátricas</b>		
Mareos	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
<b>Respiratorias</b>		
Tos	3.1	2.6
Congestión nasal	1.3	1.1
Faringitis	1.5	2.6
Sinusitis	1.0	1.3
Infección respiratoria	6.5	5.6

**COZAAREX** ha demostrado ser generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

En el estudio LIFE, sobre pacientes no diabéticos al inicio, hubo una menor incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus con **COZAAREX** comparado con atenolol (242 pacientes versus 320 pacientes respectivamente,  $p < 0,001$ ).

Debido a que no hubo ningún grupo placebo incluido en este estudio, no se sabe si esto representa un efecto beneficioso de **COZAAREX** o un efecto adverso de atenolol.

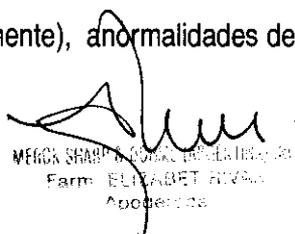
**COZAAREX** fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron astenia/fatiga, mareos, hipotensión e hiperkalemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico).

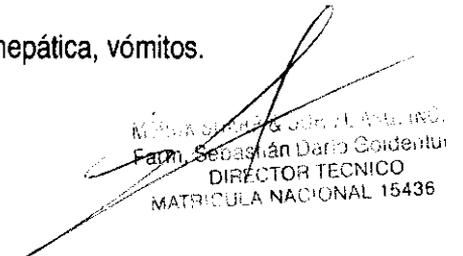
Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales con la experiencia post-comercialización:

**Hipersensibilidad:** Se han reportado ocasionalmente en pacientes tratados con losartán reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo tumefacción de laringe y glotis causando obstrucción de las vías aéreas y/o edema de cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otras drogas, incluyendo inhibidores de la ECA.

Rara vez, se ha reportado, vasculitis, incluyendo la púrpura de Henoch-Schoenlein.

**Gastrointestinales:** Hepatitis (ocasionalmente), anomalías de la función hepática, vómitos.

  
 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

  
 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goidanuri  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

5390

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración de la droga:** malestar

**Hematológicas:** Anemia, trombocitopenia (ocasionalmente).

**Musculoesqueléticas:** Mialgia, artralgia.

**Sistema Nervioso/Psiquiátricas:** Migraña, disgeusia.

**Trastornos en el sistema reproductivo y en las mamas:** disfunción eréctil/ impotencia.

**Respiratorias:** Tos

**Cutáneas:** Urticaria, prurito, eritroedema, fotosensibilidad.

**Pruebas de laboratorio:**

En los ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, rara vez se asociaron con la administración de **COZAAREX** cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar. Ocurrió hiperkalemia (potasio sérico >5.5 mEq/l) en 1.5% de los pacientes en los estudios clínicos en hipertensión. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, el 9.9% de los pacientes tratados con **COZAAREX** y el 3.4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperkalemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico). Ocasionalmente se presentaron casos de aumento de la ALT, que generalmente se resolvieron al suspender el tratamiento.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

Los datos relativos a la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación serían hipotensión y taquicardia. Podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). De ocurrir hipotensión sintomática, debe instituirse un tratamiento de mantenimiento.

Ni losartán, ni su metabolito activo pueden ser removidos por hemodiálisis.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777**

**PRESENTACIONES:**

**COZAAREX 12.5 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 21, 28, 30 y 48 comprimidos.

**COZAAREX 50 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos.

**COZAAREX 100 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

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

Mélica Sharp & Dohme Argentina Inc.  
Farm. EL ZABAL RIVAL  
aportador

MERCK SHARP & DOHME P.R.A. S.A.  
Farm. Sebastian Darío Goldentur  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

5390

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.  
INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.568

Director Técnico: Sebastian Darío Goldentul – Farmacéutico

Última Revisión ANMAT : ...

<b>COZAAREX 12.5 mg y 100 mg comprimidos</b> Fabricado por: <b>MERCK SHARP &amp; DOHME Ltd.</b> Northumberland NE23 9JU, Shotton Lane, Cramlington - Inglaterra	<b>COZAAREX 50 mg comprimidos</b> Fabricado por: <b>MERCK SHARP &amp; DOHME de MÉXICO S.A. de CV</b> Av. División del Norte N° 3377 D.F., México
---	--

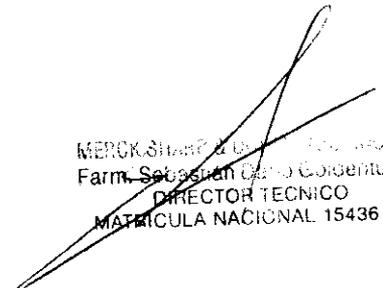
Importado y Comercializado por:

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires

**WPC-MK0954-T-062011**

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Farm. ELIZABET RIVAS  
SECRETARÍA

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Farm. Sebastian Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO**

**COZAAREX®**

LOSARTÁN POTÁSICO 12,5 mg\*\*

LOSARTÁN POTÁSICO 50 mg\*

LOSARTÁN POTÁSICO 100 mg\*\*

Comprimidos

INDUSTRIA MEXICANA\*  
INDUSTRIA INGLESA\*\*

VENTA BAJO RECETA

**FORMULA:**

**Cada comprimido de 12,5 mg contiene:**

Losartán potásico.....	12.50	mg
Celulosa microcristalina.....	26.25	mg
Lactosa hidratada .....	25.25	mg
Almidón pregelatinizado NF 1551 .....	10.48	mg
Estearato de Magnesio .....	0.52	mg
Hidroxipropilcelulosa .....	0.90	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa .....	0.90	mg
Dióxido de titanio.....	0.435	mg
Indigo carmín laca alumínica .....	0.015	mg
Cera carnauba .....	0.05	mg

**Cada comprimido de 50 mg contiene:**

Losartán Potásico.....	50	mg
Celulosa Microcristalina.....	52.5	mg
Lactosa Hidratada .....	25.5	mg
Almidón Pregelatinizado 1500.....	20.95	mg
Estearato de Magnesio.....	1.05	mg
Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica).....	1.80	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	1.80	mg
Dióxido de Titanio.....	0.90	mg
Cera Carnauba.....	0.05	mg

**Cada comprimido de 100 mg contiene:**

Losartán Potásico.....	100	mg
Celulosa Microcristalina.....	105	mg
Lactosa Hidratada .....	51.0	mg
Almidón Pregelatinizado 1500.....	41.9	mg
Estearato de Magnesio.....	2.10	mg
Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica).....	3.60	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3.60	mg
Dióxido de Titanio.....	1.80	mg
Cera Carnauba.....	0.05	mg

*[Signature]*  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 e.p.p.s.r.a.s

*[Signature]*  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldenberg  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA NACIONAL 15436



Tanto el Losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en un 99%. El volumen de distribución del losartán es de 34 litros. Estudios en ratas indican que el losartán atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica.

**Metabolismo:**

Aproximadamente el 14% de una dosis de losartán administrada oralmente o intravenosamente es convertida a su metabolito activo. Seguido a la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con C<sup>14</sup>, la radioactividad circulante en plasma es primariamente atribuida al losartán y su metabolito activo. Se vio una conversión mínima del losartán a su metabolito activo en aproximadamente el uno por ciento de los individuos estudiados.

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

**Eliminación:**

Los clearances plasmáticos del losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 600 mL/min y 50 mL/min, respectivamente. Los clearances renales de losartán y su metabolito activo son de aproximadamente 74 mL/min y 26 mL/min, respectivamente. Cuando el losartán es administrado oralmente, aproximadamente el 4 % de la dosis es excretado sin cambios en la orina, y aproximadamente el 6 % de la dosis es excretado en la orina como metabolito activo. La farmacocinética del losartán y su metabolito activo son lineales con el aumento de las dosis de losartán potásico hasta 200 mg.

Seguido a la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo declinan poliexponencialmente con una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante un dosaje diario con 100 mg, ni el losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en plasma.

La excreción biliar y urinaria contribuyen a la eliminación del losartán y sus metabolitos. Seguido a un dosis oral de losartán marcado con C<sup>14</sup> en hombres, aproximadamente el 35 % de la radiactividad es recuperada en la orina y 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de losartán marcado con C<sup>14</sup> en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

**INDICACIONES:**

**Hipertensión**

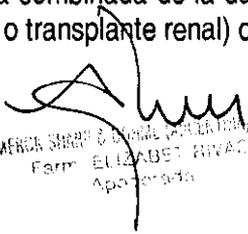
**COZAAREX** está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

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

**COZAAREX** está indicado para reducir el riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad medida según la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver **Raza**).

**Protección Renal en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria**

**COZAAREX** está indicado para retardar la progresión de la enfermedad renal, según lo medido como reducción de la incidencia combinada de la duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante renal) o muerte; y para reducir la proteinuria.

  
MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABET RIVAC  
Apothecary

  
MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldent  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15438

5390

### Insuficiencia Cardíaca

**COZAAREX** está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (en pacientes  $\geq 60$  años), cuando el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) no continúe siendo adecuado por incompatibilidad (especialmente tos), o contraindicación. No se recomienda cambiar a **COZAAREX** a los pacientes con insuficiencia cardíaca que hayan sido estabilizados con inhibidores de la ECA. Los pacientes deberían tener una fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$  y deben estar clínicamente estables y en un régimen de tratamiento establecido para la insuficiencia cardíaca crónica.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

**COZAAREX** puede ser administrado con o sin alimentos.

**COZAAREX** puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos

### Hipertensión

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

En los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) se debe considerar una dosificación inicial de 25 mg una vez al día (ver **PRECAUCIONES**).

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

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

La dosis inicial habitual es de 50 mg de **COZAAREX** una vez al día. Considerando la respuesta sobre la presión sanguínea, puede agregarse una dosis baja de hidroclorotiazida y/o se puede incrementar la dosis de **COZAAREX** a 100 mg una vez al día.

### Protección Renal en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria

La dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 100 mg una vez al día, en base a la respuesta de la presión arterial. **COZAAREX** puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (por ej. diuréticos, bloqueantes de los canales cálcicos, alfa o betabloqueantes y agentes de acción central) como así también con insulina y otros agentes hipoglucemiantes comúnmente utilizados (por ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

### Insuficiencia Cardíaca

La dosis inicial de **COZAAREX** en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12.5 mg una vez al día. La dosis debe ser generalmente titulada a intervalos semanales (es decir, 12.5 mg por día, 25 mg por día, 50 mg por día) hasta la dosis habitual de mantenimiento de 50 mg una vez al día, según lo tolerado por el paciente.

### CONTRAINDICACIONES:

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.  
Farm. ELIZABETH RIVAS  
Buenos Aires

MERCK SHARP & DOHME Arg. Inc.  
Farm. Sección Cardiovascular  
Buenos Aires  
MATRICULA NACIONAL 15436

**COZAAREX** está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

**PRECAUCIONES:**

**Hipersensibilidad:** Angioedema. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

**Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico**

Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Estas condiciones deben corregirse antes de administrar **COZAAREX**, o se debe utilizar una dosificación inicial menor (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con deterioro renal, con o sin diabetes, y deben ser contemplados. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperkalemia fue superior en el grupo tratado con **COZAAREX** respecto al grupo placebo; sin embargo, pocos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hiperkalemia (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **Pruebas de Laboratorio**).

**Deterioro de la Función Hepática**

En base a los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

**Deterioro de la Función Renal**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han informado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal, en individuos susceptibles; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento.

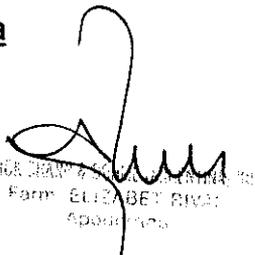
Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón solitario. Se han reportado efectos similares con **COZAAREX**, estos cambios en la función renal pueden ser reversibles con la discontinuación del tratamiento.

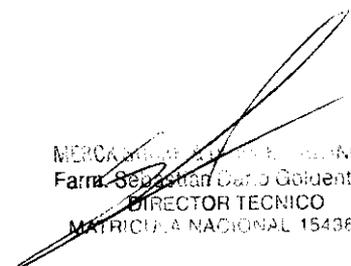
**Embarazo**

**Cuando se usan durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender la administración de COZAAREX lo más pronto posible.**

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

**Madres en Período de Lactancia**

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABETH RIVER  
Apod. 1100

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentou  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

No se sabe si losartán es excretado en la leche materna. Como muchos medicamentos sí son excretados por esa vía, y debido al riesgo de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

### Uso Pediátrico

Hay datos limitados sobre la eficacia y seguridad del losartán en el tratamiento de la hipertensión en niños de 6 a 16 años de edad.

Se encuentran disponibles datos farmacocinéticos en hipertensión limitados en niños a partir de 1 mes de edad.

En pacientes que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día, en pacientes de 20 a 50 Kg. En casos excepcionales, la dosis puede ser incrementada a un máximo de 50 mg una vez al día. La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta de la presión sanguínea.

En pacientes de más de 50 Kg., la dosis usual es de 50 mg una vez al día. En casos excepcionales, la dosis puede ser ajustada a un máximo de 100 mg una vez al día. Dosis por encima de 1.4 mg/Kg (o que excedan los 100 mg) diarios no han sido estudiadas en pacientes pediátricos.

Como hay datos limitados del uso de losartán en niños menores de 6 años, su uso no está recomendado.

Como no hay datos disponibles, no está recomendado el uso en niños con filtración glomerular menor de 30 ml/min./1.73 m<sup>2</sup>.

El losartán no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

### Empleo en Pacientes de Edad Avanzada

En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia relacionada con la edad en el perfil de eficacia y seguridad de losartán.

### Raza

Basados en el estudio LIFE (Estudio de Intervención con Losartán para la Reducción del Riesgo Cardiovascular en Hipertensión), los beneficios de **COZAAREX** sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad comparado con Atenolol no son aplicables a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes de tratamiento redujeron con efectividad la presión arterial en estos pacientes. En el conjunto de la población incluida en el estudio LIFE (n = 9193), el tratamiento con **COZAAREX** resultó en una reducción del 13.0% de riesgo (p = 0.021) comparado con atenolol en pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto, combinando la incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, **COZAAREX** disminuyó el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular comparado con atenolol en pacientes que no fueran de raza negra, pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (n = 8660) valorados mediante el punto final primario de la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (p = 0.003). Sin embargo, en este estudio, los pacientes de raza negra tratados con atenolol, mostraron un riesgo menor en el punto final primario compuesto, comparado a los pacientes negros tratados con **COZAAREX** (p = 0.03).

En el subgrupo de pacientes de raza negra (n= 533; 6% de los pacientes del estudio LIFE), hubo 29 puntos finales primarios sobre 263 pacientes con atenolol (11%, 25,9 por mil pacientes/año), y 46 puntos finales primarios sobre 270 pacientes (17%, 41,8 por mil pacientes/año) con **COZAAREX**.

### Interacciones Medicamentosas

En estudios clínicos farmacocinéticos, no se ha identificado ninguna interacción de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Han habi-

5390

do informes acerca de que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que con otras drogas que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej. espironolactona, triamtireno, amilorida), suplementos potásicos o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden conducir a aumentos en el potasio sérico.

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

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

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

Se ha reportado en la literatura que en los pacientes con enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, o diabetes con daño de los órganos blanco, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con el uso de un agente único del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (por ejemplo, mediante la adición de un inhibidor de la ECA a un antagonista de los receptores de la angiotensina II) debe limitarse a casos individualmente definidos con estrecha vigilancia de la función renal.

**REACCIONES ADVERSAS:**

**COZAAREX** ha sido generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados en hipertensión; habitualmente, las reacciones adversas han sido leves y transitorias y no requirieron la discontinuación del tratamiento. La incidencia global de reacciones adversas reportadas con **COZAAREX** fue similar a la observada con placebo.

En los estudios clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto colateral informado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con **COZAAREX**. Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos del 1% de los pacientes. Hubo casos excepcionales de erupción cutánea, aunque en los ensayos clínicos controlados su incidencia fue menor que con placebo.

En estos estudios doble ciego, controlados, en hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con **COZAAREX** en  $\geq 1\%$  de los pacientes, independientemente de la relación causal con la droga:

  
MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
CALLE OLIVEROS 1150 RIVAD  
1000 BUENOS AIRES

  
MERC SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

	COZAAREX (n=2085)	Placebo (n=535)
<b>Generales</b>		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor torácico	1.1	2.6
Edema/tumefacción	1.7	1.9
<b>Cardiovasculares</b>		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
<b>Digestivas</b>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náuseas	1.8	2.8
<b>Musculoesqueléticas</b>		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
<b>Nerviosas/Psiquiátricas</b>		
Mareos	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
<b>Respiratorias</b>		
Tos	3.1	2.6
Congestión nasal	1.3	1.1
Faringitis	1.5	2.6
Sinusitis	1.0	1.3
Infección respiratoria	6.5	5.6

**COZAAREX** ha demostrado ser generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

En el estudio LIFE, sobre pacientes no diabéticos al inicio, hubo una menor incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus con **COZAAREX** comparado con atenolol (242 pacientes versus 320 pacientes respectivamente,  $p < 0,001$ ).

Debido a que no hubo ningún grupo placebo incluido en este estudio, no se sabe si esto representa un efecto beneficioso de **COZAAREX** o un efecto adverso de atenolol.

**COZAAREX** fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron astenia/fatiga, mareos, hipotensión e hiperkalemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico).

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales con la experiencia post-comercialización:

**Hipersensibilidad:** Se han reportado ocasionalmente en pacientes tratados con losartán reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo tumefacción de laringe y glotis causando obstrucción de las vías aéreas y/o edema de cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otras drogas, incluyendo inhibidores de la ECA.

Rara vez, se ha reportado, vasculitis, incluyendo la púrpura de Henoch-Schoenlein.

**Gastrointestinales:** Hepatitis (ocasionalmente), anormalidades de la función hepática, vómitos.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.  
 Dirección: Av. Corrientes 1212  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.  
 Farm. Sol. Sólidos y Líquidos  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración de la droga:** malestar

**Hematológicas:** Anemia, trombocitopenia (ocasionalmente).

**Musculoesqueléticas:** Mialgia, artralgia.

**Sistema Nervioso/Psiquiátricas:** Migraña, disgeusia.

**Trastornos en el sistema reproductivo y en las mamas:** disfunción eréctil/ impotencia.

**Respiratorias:** Tos

**Cutáneas:** Urticaria, prurito, eritroedema, fotosensibilidad.

**Pruebas de laboratorio:**

En los ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, rara vez se asociaron con la administración de **COZAAREX** cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar. Ocurrió hiperkalemia (potasio sérico >5.5 mEq/l) en 1.5% de los pacientes en los estudios clínicos en hipertensión. En un estudio clínico conducido en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, el 9.9% de los pacientes tratados con **COZAAREX** y el 3.4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperkalemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico). Ocasionalmente se presentaron casos de aumento de la ALT, que generalmente se resolvieron al suspender el tratamiento.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

Los datos relativos a la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más probables de la sobredosificación serían hipotensión y taquicardia. Podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). De ocurrir hipotensión sintomática, debe instituirse un tratamiento de mantenimiento.

Ni losartán, ni su metabolito activo pueden ser removidos por hemodiálisis.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777**

**PRESENTACIONES:**

**COZAAREX 12.5 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 21, 28, 30 y 48 comprimidos.

**COZAAREX 50 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos.

**COZAAREX 100 mg** se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

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

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. ELIZABETH INVART  
Argentina

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL 15436

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.568

Director Técnico: Sebastian Darío Goldentul – Farmacéutico

Última Revisión ANMAT : ...

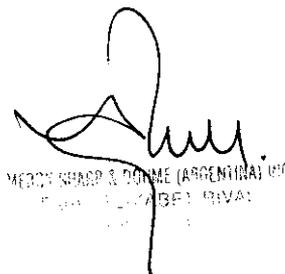
<p><b>COZAAREX 12.5 mg y 100 mg comprimidos</b> Fabricado por: <b>MERCK SHARP &amp; DOHME Ltd.</b> Northumberland NE23 9JU, Shotton Lane, Cramlington - Inglaterra</p>	<p><b>COZAAREX 50 mg comprimidos</b> Fabricado por: <b>MERCK SHARP &amp; DOHME de MÉXICO S.A. de CV</b> Av. División del Norte N° 3377 D.F., México</p>
--	---

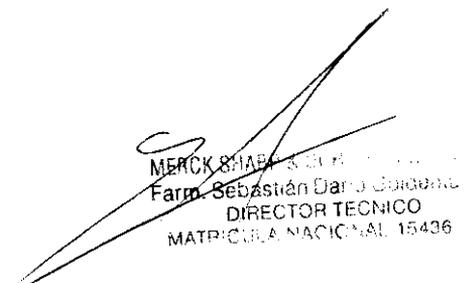
Importado y Comercializado por:

**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires

**WPC-MK0954-T-062011**

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
FARM. SEBASTIÁN DARÍO GOLDENTUL RIVAS

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436