



"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:

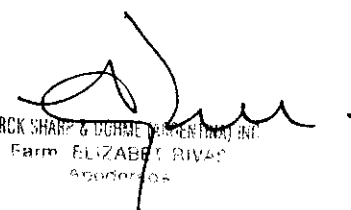
Losartán potásico.....	12.50	mg
Celulosa microcristalina.....	26.25	mg
Lactosa hidratada	25.25	mg
Almidón pregelatinizado NF 1551	10.48	mg
Estearato de Magnesio	0.52	mg
Hidroxipropilcelulosa	0.90	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	0.90	mg
Dióxido de titanio.....	0.435	mg
Indigo carmín laca alumínica	0.015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

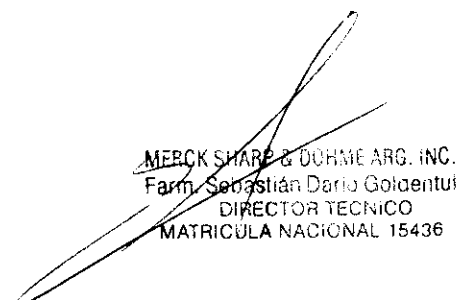
Cada comprimido de 50 mg contiene:

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

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

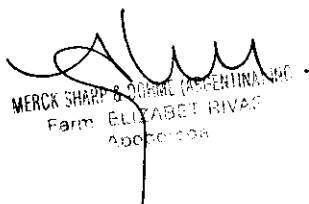
Losartán es un compuesto sintético potente, activo por vía oral. Los bioensayos de unión y farmacológicos han mostrado que se une selectivamente al receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones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

Losartán se une selectivamente a los receptores AT₁, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, 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 AT₁, 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 C¹⁴, la radioactividad circulante en plasma es primariamente atribuida al losartán y su metabolito activo. Se vio una conversión mínima del losartán a su metabolito activo en aproximadamente el uno por ciento de los individuos estudiados.

Adicionalmente al metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, incluyendo dos metabolitos mayores formados por la hidroxilación de la cadena lateral butílica y un metabolito menor, el N-2 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 polioxponencialmente 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 C¹⁴ en hombres, aproximadamente el 35 % de la radiactividad es recuperada en la orina y 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de losartán marcado con C¹⁴ en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

INDICACIONES:

Hipertensión

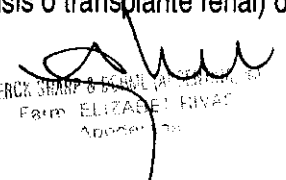
COZAAREX está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

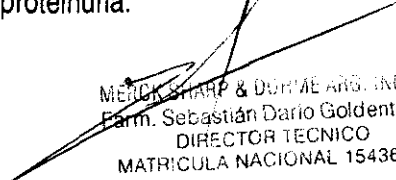
Reducción en el Riesgo de Morbilidad Cardiovascular y Mortalidad en Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda

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.


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


MERCCK 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 ≥ 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 RIVER
Apt. 1000

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
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. 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 m².

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.

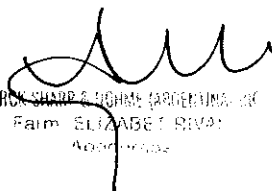
Se ha reportado en la literatura que en los pacientes con enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, o diabetes con daño de los órganos blanco, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en 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.

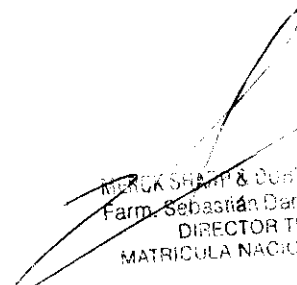
REACCIONES ADVERSAS:

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)
Generales		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor torácico	1.1	2.6
Edema/tumefacción	1.7	1.9
Cardiovasculares		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
Digestivas		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náuseas	1.8	2.8
Musculoesqueléticas		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
Nerviosas/Psiquiátricas		
Mareos	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
Respiratorias		
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.

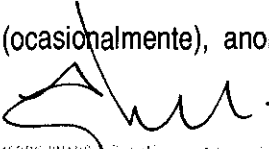
COZAAREX fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron astenia/fatiga, mareos, hipotensión e hiperkalemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico).

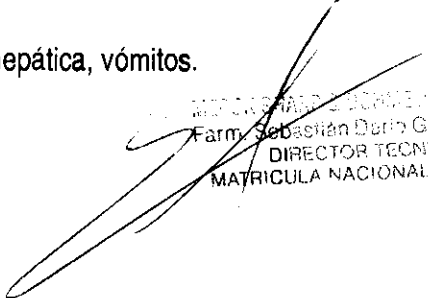
Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales con la experiencia post-comercialización:

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 Darío 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:

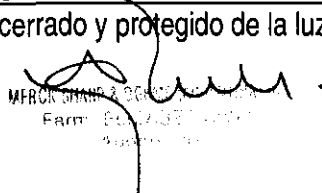
COZAAREX 12.5 mg se presenta en envases conteniendo 14, 21, 28, 30 y 48 comprimidos.

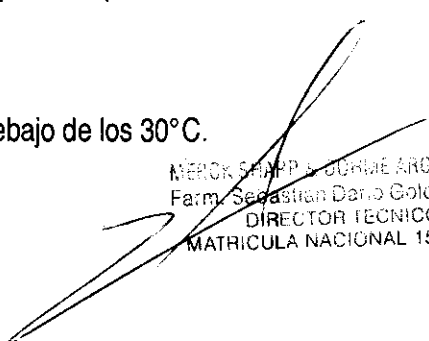
COZAAREX 50 mg se presenta en envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos.

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 : ...

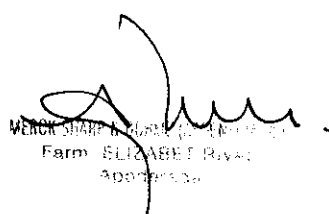
<p>COZAAREX 12.5 mg y 100 mg comprimidos Fabricado por: MERCK SHARP & DOHME Ltd. Northumberland NE23 9JU, Shotton Lane, Cramlington - Inglaterra</p>	<p>COZAAREX 50 mg comprimidos Fabricado por: MERCK SHARP & DOHME de MÉXICO S.A. de CV Av. División del Norte N° 3377 D.F., México</p>
--	---

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:

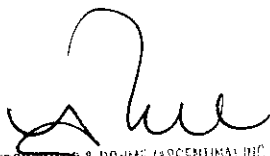
Losartán potásico.....	12.50	mg
Celulosa microcristalina.....	26.25	mg
Lactosa hidratada	25.25	mg
Almidón pregelatinizado NF 1551	10.48	mg
Estearato de Magnesio	0.52	mg
Hidroxipropilcelulosa	0.90	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	0.90	mg
Dióxido de titanio.....	0.435	mg
Indigo carmín laca alumínica	0.015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

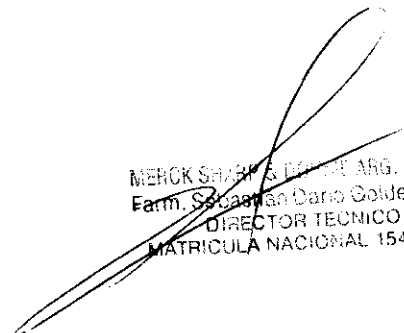
Cada comprimido de 50 mg contiene:

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

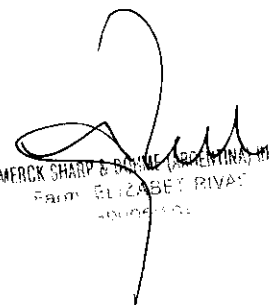
Losartán es un compuesto sintético potente, activo por vía oral. Los bioensayos de unión y farmacológicos han mostrado que se une selectivamente al receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones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

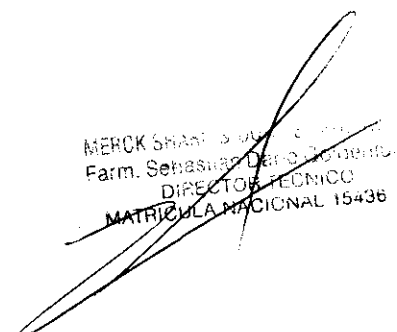
Losartán se une selectivamente a los receptores AT₁, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, no inhibe la ECA (cinnasa II), la enzima que degrada la bradiquinina. Además, losartán no tiene efectos que no estén directamente relacionados con el bloqueo de los receptores AT₁, 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


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

Adicionalmente al metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, incluyendo dos metabolitos mayores formados por la hidroxilación de la cadena lateral butílica y un metabolito menor, el N-2 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 C¹⁴ en hombres, aproximadamente el 35 % de la radiactividad es recuperada en la orina y 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de losartán marcado con C¹⁴ en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

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. ELIZABET RIVAC
Buenos Aires

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

Insuficiencia Cardíaca

COZAAREX está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (en pacientes ≥ 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. S.A. de C.A. S.R.L.
Avenida...

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. Sebastián Darío Gelentú
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.

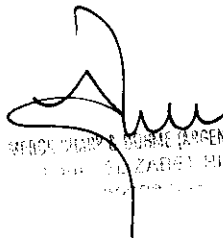
Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón solitario. Se han reportado efectos similares con **COZAAREX**, estos cambios en la función renal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

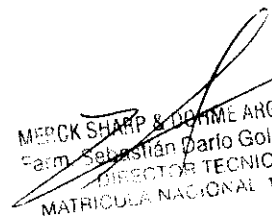
Embarazo

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.
Susana Zabel Niva
Directora de Marketing


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 m².

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.

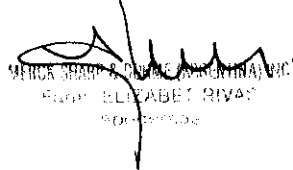
Raza

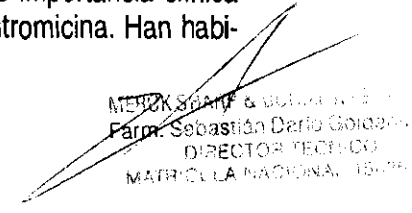
Basados en el estudio LIFE (Estudio de Intervención con Losartán para la Reducción del Riesgo Cardiovascular en Hipertensión), los beneficios de **COZAAREX** sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad comparado con Atenolol no son aplicables a pacientes de raza negra con hipertensión e hipertrofia 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-


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Firma: ELIZABET RIVAS
S01-000022


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Firma: Sebastián Darío González
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 Boidenro
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

	COZAAREX (n=2085)	Placebo (n=535)
Generales		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor torácico	1.1	2.6
Edema/tumefacción	1.7	1.9
Cardiovasculares		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
Digestivas		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náuseas	1.8	2.8
Musculoesqueléticas		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
Nerviosas/Psiquiátricas		
Mareos	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
Respiratorias		
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.

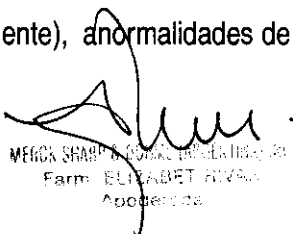
COZAAREX fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron astenia/fatiga, mareos, hipotensión e hiperkalemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico).

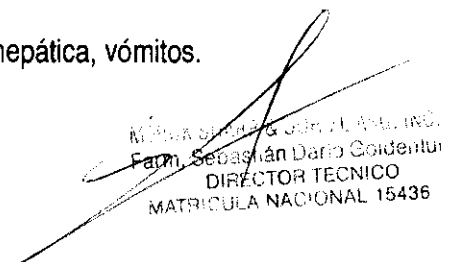
Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales con la experiencia post-comercialización:

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 Goidanich
 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 : ...

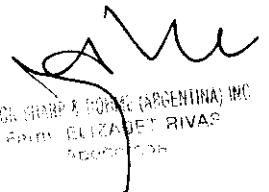
COZAAREX 12.5 mg y 100 mg comprimidos Fabricado por: MERCK SHARP & DOHME Ltd. Northumberland NE23 9JU, Shotton Lane, Cramlington - Inglaterra	COZAAREX 50 mg comprimidos Fabricado por: MERCK SHARP & DOHME de MÉXICO S.A. de CV Av. División del Norte N° 3377 D.F., México
---	--

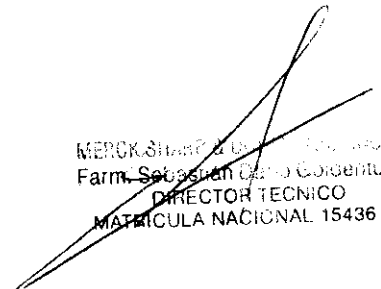
Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires

WPC-MK0954-T-062011


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
FARM. ELIZABETH RIVAS
SECRETARÍA


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
FARM. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA 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

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

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

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

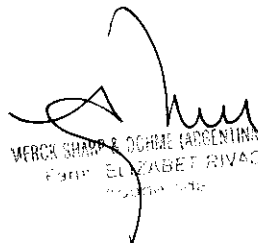
Losartán es un compuesto sintético potente, activo por vía oral. Los bioensayos de unión y farmacológicos han mostrado que se une selectivamente al receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones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

Losartán se une selectivamente a los receptores AT₁, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, 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 AT₁, 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. ELVABET RIVAC
15/02/2006


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goidentu
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 C¹⁴, la radioactividad circulante en plasma es primariamente atribuida al losartán y su metabolito activo. Se vio una conversión mínima del losartán a su metabolito activo en aproximadamente el uno por ciento de los individuos estudiados.

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

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 C¹⁴ en hombres, aproximadamente el 35 % de la radiactividad es recuperada en la orina y 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de losartán marcado con C¹⁴ en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

INDICACIONES:

Hipertensión

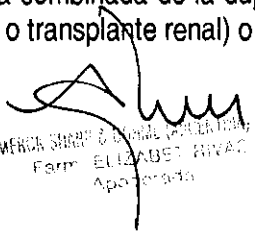
COZAAREX está indicado para el tratamiento de la hipertensión.

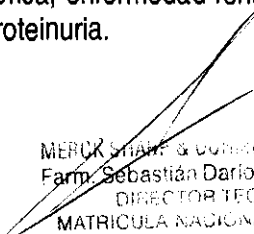
Reducción en el Riesgo de Morbilidad Cardiovascular y Mortalidad en Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular Izquierda

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. ELIZABET RIVAC
Apothecary


MERCK 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 ≥ 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.

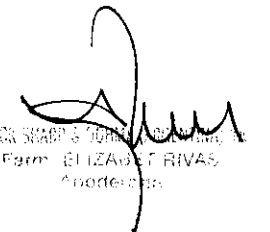
Protección Renal en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Proteinuria

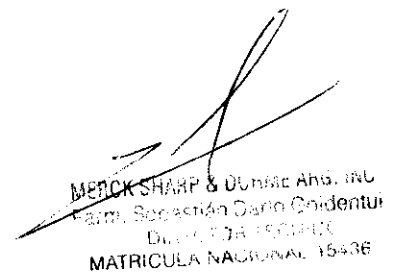
La dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 100 mg una vez al día, en base a la respuesta de la presión arterial. **COZAAREX** puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (por ej. diuréticos, bloqueantes de los canales cálcicos, alfa o betabloqueantes 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:


MERC SHARP & DOHME Argentina Inc.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apothecary


MERC SHARP & DOHME Arg. Inc.
Farm. Asociación Cardio Científica
Buenos Aires, ARGENTINA
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.

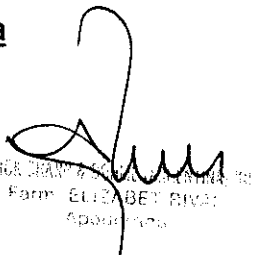
Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón solitario. Se han reportado efectos similares con **COZAAREX**, estos cambios en la función renal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

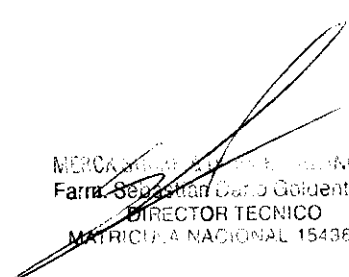
Embarazo

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


MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVER
Apod. 1000


MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. Sebastian Carlo Goldent
DIRECTOR TECNICO
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 m².

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.

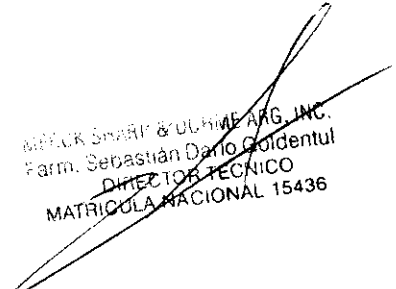
REACCIONES ADVERSAS:

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.
Farm. COZAAREX Y RIVAST


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

	COZAAREX (n=2085)	Placebo (n=535)
Generales		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor torácico	1.1	2.6
Edema/tumefacción	1.7	1.9
Cardiovasculares		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
Digestivas		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náuseas	1.8	2.8
Musculoesqueléticas		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
Nerviosas/Psiquiátricas		
Mareos	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
Respiratorias		
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 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 : ...

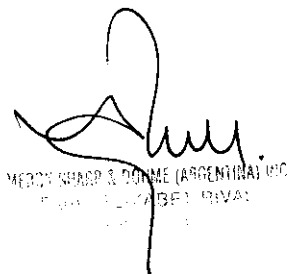
<p>COZAAREX 12.5 mg y 100 mg comprimidos Fabricado por: MERCK SHARP & DOHME Ltd. Northumberland NE23 9JU, Shotton Lane, Cramlington - Inglaterra</p>	<p>COZAAREX 50 mg comprimidos Fabricado por: MERCK SHARP & DOHME de MÉXICO S.A. de CV Av. División del Norte N° 3377 D.F., México</p>
--	---

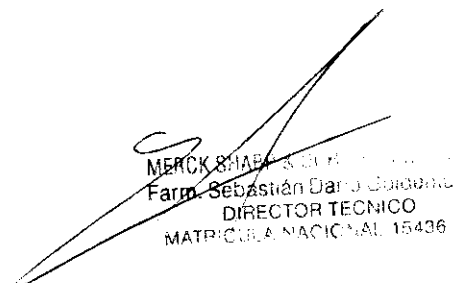
Importado y Comercializado por:

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