



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-113-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 4 de Enero de 2019

**Referencia:** 1-0047-0000-005112-18-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005112-18-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK & CO. INC representada en la Argentina por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: COZAAREX D / LOSARTÁN POTÁSICO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LOSARTÁN POTÁSICO – HIDROCLOROTIAZIDA 50/12,5 mg; 100/12,5 mg; 100/25 mg, autorizado por el Certificado N° 45.315.

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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-

45561047-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-45561303-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: COZAAREX.D / LOSARTÁN POTÁSICO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LOSARTÁN POTÁSICO – HIDROCLOROTIAZIDA 50/12,5 mg; 100/12,5 mg; 100/25 mg, propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.315, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-005112-18-6

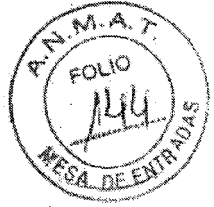
mel

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.01.04 09:56:49 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.01.04 09:56:58 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO



### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

#### COZAAREX® D

Losartán potásico/Hidroclorotiazida

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

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Por favor lea este prospecto con cuidado antes de comenzar a tomar su medicamento aunque le hayan dado una nueva receta. Es posible que parte de la información del prospecto previo haya cambiado.

Recuerde que su médico le ha recetado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

#### ¿Qué es COZAAREX D?

COZAAREX D 50/12,5 (losartán potásico e hidroclorotiazida) es un comprimido recubierto que contiene 50 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida como principios activos. COZAAREX D 100/12,5 (losartán potásico e hidroclorotiazida) es un comprimido recubierto que contiene 100 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida como principios activos. COZAAREX D 100/25 (losartán potásico e hidroclorotiazida) es un comprimido recubierto que contiene 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida como principios activos.

Además, COZAAREX D 50/12,5 y COZAAREX D 100/25 contienen los siguientes componentes inactivos: Celulosa Microcristalina, Lactosa hidratada, Almidón Pregelatinizado, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica), Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio, Amarillo de Quinolina Laca Aluminica y Cera Carnauba.

COZAAREX D 100/12,5 contiene los siguientes componentes inactivos: Celulosa Microcristalina, Lactosa hidratada, Almidón Pregelatinizado, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilcelulosa (con <0.3% de sílica), Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio y Cera Carnauba.

Aunque COZAAREX D contiene una cantidad de potasio muy pequeña, no puede reemplazar a los suplementos de potasio. Si su médico le recetó suplementos de potasio, continúe siguiendo su consejo.

COZAAREX D está disponible en comprimidos recubiertos de 50/12,5 mg, 100/12,5 mg y 100/25 mg.

COZAAREX D es una combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina II (losartán) y un diurético (hidroclorotiazida). Losartán e hidroclorotiazida trabajan conjuntamente para disminuir la presión arterial elevada. Si usted tiene presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo, la principal cámara cardíaca con función de bomba, su médico le recetó COZAAREX D para ayudar a disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares tales como los accidentes cerebrovasculares.

#### ¿Por qué mi médico me recetó COZAAREX D?

 Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561303-APN-DERM#ANMAT

Su médico le recetó COZAAREX D porque usted tiene una enfermedad conocida como hipertensión o presión arterial elevada. En los pacientes con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo, losartán, a menudo combinado con hidroclorotiazida, disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular y ataque cardíaco y ayuda a prolongar la vida de los pacientes (ver *¿Qué debo saber antes de tomar COZAAREX D?, Uso en pacientes de raza negra con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo*).

**¿Qué es presión arterial?**

Se llama presión arterial a la presión ejercida por su corazón al bombear sangre a todo su cuerpo. Sin presión arterial no habría circulación de sangre en su cuerpo. La presión arterial normal es parte de una buena salud. Su presión arterial cambia durante el día dependiendo de la actividad, el estrés y las emociones.

Su presión arterial está formada por dos números, por ejemplo 120/80. El número superior mide la fuerza mientras bombea su corazón. El número inferior mide la fuerza en reposo, entre latido y latido.

**¿Qué es presión arterial elevada (o hipertensión)?**

Usted tiene presión arterial elevada o hipertensión si su presión arterial permanece elevada aun estando tranquilo y relajado. La presión arterial elevada se produce cuando los vasos sanguíneos se endurecen, haciendo más difícil el pasaje de la sangre.

**¿Cómo se si tengo presión arterial elevada?**

Generalmente no hay síntomas de presión arterial elevada. La única forma de saber que tiene hipertensión es conocer su presión arterial. Por ese motivo, usted debe hacerse controlar la presión arterial en forma regular.

**¿Por qué debe tratarse la presión arterial elevada?**

Si no se trata, la presión arterial elevada puede dañar órganos vitales como el corazón y los riñones. Usted puede sentirse bien y no tener síntomas, pero finalmente la hipertensión puede ocasionar accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o ceguera.

**¿Cómo debe tratarse la presión arterial elevada?**

Una vez diagnosticada una presión arterial elevada, pueden recomendarse algunos tratamientos diferentes a los medicamentos. Su médico puede recomendar algunos cambios en su estilo de vida. Su médico puede decidir que también necesite medicamentos para controlar su presión arterial. La presión arterial elevada puede tratarse y controlarse tomando medicamentos tales como COZAAREX D.

Su médico puede decirle cuál es su objetivo individual de presión arterial. Tenga en cuenta dicho número y siga las instrucciones de su médico sobre cómo lograr ese objetivo.

**¿Cómo funciona COZAAREX D para tratar la presión arterial elevada?**

El componente losartán de COZAAREX D disminuye la presión arterial al bloquear específicamente una sustancia llamada angiotensina II. Normalmente, la angiotensina II endurece los vasos sanguíneos. El componente losartán de COZAAREX D les permite relajarse. El

 Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico

MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561303-APN-DERM#ANMAT

componente hidroclorotiazida de COZAAREX D trabaja haciendo que sus riñones eliminen más agua y sal. Combinados, losartán e hidroclorotiazida disminuyen la presión arterial elevada. Aunque su médico pueda decirle que el medicamento está funcionando midiendo su presión arterial, es probable que usted no sienta ninguna diferencia mientras esté tomando COZAAREX D.

**¿Qué causa el engrosamiento de la cámara izquierda del corazón?**

La presión arterial elevada hace que su corazón trabaje más. Con el tiempo, esto puede ocasionar el engrosamiento del corazón.

**¿Por qué deben tratarse los pacientes con engrosamiento del ventrículo izquierdo del corazón?**

El engrosamiento del ventrículo izquierdo del corazón se asocia con una mayor probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular. En pacientes con presión arterial elevada y engrosamiento de la cámara izquierda del corazón, el losartán ha demostrado disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, tales como los accidentes cerebrovasculares.

**¿Qué debo saber antes de tomar COZAAREX D?**

**¿Quiénes no deben tomar COZAAREX D?**

No tome COZAAREX D si usted:

- es alérgico a cualquiera de sus componentes (ver la sección ¿Qué es COZAAREX D?)
- es alérgico a cualquier medicamento derivado de las sulfonamidas (si no está seguro de cuáles son los medicamentos derivados de las sulfonamidas, pregúntele a su médico)
- no está orinando
- tiene diabetes y está tomando un medicamento llamado aliskirén para disminuir la presión arterial

Si no está seguro si debe comenzar a tomar COZAAREX D, pregúntele a su médico.

**Uso durante el embarazo y la lactancia**

No se recomienda el uso de COZAAREX D durante el embarazo y la lactancia. COZAAREX D puede producir daño o muerte en su bebé aún no nacido. Hable con su médico sobre otras formas de reducir su presión sanguínea si Ud. planea quedar embarazada. Si está embarazada mientras toma COZAAREX D, deje de tomar COZAAREX D y hable con su médico inmediatamente.

**¿Qué debo decirle a mi médico o farmacéutico antes de tomar COZAAREX D?**

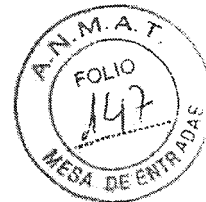
Informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier problema médico que tenga o haya tenido y sobre cualquier alergia. Informe a su médico si recientemente experimentó vómitos o diarrea excesivos.

Es particularmente importante informar a su médico si tiene una enfermedad hepática o renal, gota, diabetes, lupus eritematoso o si recibe tratamiento con otros diuréticos (comprimidos para orinar). En estos casos, su médico puede necesitar ajustar la dosis de sus medicamentos.



Alejandro Balonjas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561303-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



Informe a su médico si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico (consulte *¿Puedo tomar COZAAREX D junto con otros medicamentos?*).

Antes de una cirugía o anestesia (aún en el consultorio del dentista), informe a su médico o dentista que está tomando COZAAREX D, ya que puede ocurrir una disminución brusca de la presión arterial asociada con la anestesia.

### **Uso en pediatría**

No existe experiencia con el uso de COZAAREX D en niños. Por lo tanto, COZAAREX D no debe ser administrado a niños.

### **Uso en ancianos**

En general, COZAAREX D funciona igualmente bien y es igualmente bien tolerado en la mayoría de los pacientes adultos mayores o más jóvenes. La mayoría de los pacientes mayores requieren la misma dosis que los pacientes más jóvenes. Los pacientes mayores deben comenzar el tratamiento con los comprimidos de COZAAREX D 50/12,5 mg.

### **Uso en pacientes de raza negra con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo**

En un estudio en pacientes con presión arterial elevada y engrosamiento de la cámara izquierda del corazón, losartán demostró disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular y ataque cardíaco y ayudó a prolongar la vida de los pacientes. Sin embargo, en este estudio, estos beneficios no ocurrieron en pacientes de raza negra al compararse con otro medicamento antihipertensivo llamado atenolol.

### **¿Puedo tomar COZAAREX D junto con otros medicamentos?**

En general, COZAAREX D puede tomarse junto con otros medicamentos. Sin embargo, debe informar a su médico sobre cualquier medicamento que esté tomando o planea tomar, incluyendo aquellos obtenidos sin receta. Es especialmente importante para su médico saber si usted toma suplementos de potasio, agentes ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico (p.ej. productos que contienen trimetoprima), otros fármacos para disminuir la presión arterial, otros diuréticos (comprimidos para orinar), resinas que disminuyen el colesterol elevado, medicamentos para tratar la diabetes incluyendo insulina, relajantes musculares, aminas presoras tales como la adrenalina, esteroides, ciertos medicamentos para el dolor y la artritis o litio (un fármaco que se usa para tratar una clase particular de depresión). Como los sedantes, tranquilizantes, narcóticos, el alcohol y los analgésicos pueden incrementar el efecto depresor de la presión arterial de COZAAREX D, informe a su médico si toma alguno de estos fármacos.

### **¿Puedo conducir u operar maquinarias mientras uso COZAAREX D?**

Casi todos los pacientes pueden hacerlo, pero usted no debe realizar tareas que puedan requerir atención especial (por ejemplo, conducir automóviles u operar maquinarias peligrosas) hasta saber cómo tolera el medicamento.

### **¿Cómo debo tomar COZAAREX D?**

Tome COZAAREX D todos los días exactamente como su médico se lo indicó. Es importante continuar tomando COZAAREX D durante todo el tiempo que su médico indique con el fin de mantener un control estable de su presión arterial.



Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-4561303-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



### *Presión arterial elevada*

La dosis habitual de COZAAREX D para la mayoría de los pacientes con presión arterial elevada es de 1 comprimido diario de COZAAREX D 50-12,5 para controlar la presión arterial durante un periodo de 24 horas.

### *Pacientes con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo*

La dosis habitual inicial es de 50 mg de losartán una vez al día. Si no se alcanza el objetivo de presión arterial con losartán 50 mg, su médico puede recetarle una combinación de losartán con una dosis baja de hidroclorotiazida (12,5 mg). Su médico aumentará las cantidades de losartán e hidroclorotiazida paso a paso hasta lograr la dosis que sea correcta para usted.

COZAAREX D puede tomarse con o sin los alimentos. Para mayor conveniencia y como recordatorio, trate de tomar COZAAREX D todos los días a la misma hora.

### *¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?*

En caso de sobredosis, contacte de inmediato a su médico para que pueda darle atención médica a la brevedad.

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

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

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

### *¿Qué debo hacer si olvido una dosis?*

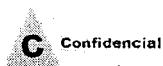
Trate de tomar COZAAREX D diariamente según lo indicado. Sin embargo, si olvida una dosis, no tome una dosis adicional. Sólo reanude su esquema habitual.

### *¿Qué efectos indeseables puede tener COZAAREX D?*

Cualquier medicamento puede tener efectos inesperados o indeseables llamados efectos colaterales. En la mayoría de los pacientes, COZAAREX D es bien tolerado. Los efectos colaterales pueden incluir náuseas, vómitos, calambres, diarrea, constipación, dolor de cabeza, debilidad, mareos, fatiga, urticaria, erupción, alteración del gusto, visión borrosa transitoria o aumento de la sensibilidad de la piel al sol. Otro efecto colateral puede ser una sensación de mareos o desmayo debido a una caída brusca de la presión arterial al ponerse de pie rápidamente. Su médico o farmacéutico tiene una lista más completa. Informe a la brevedad a su médico o farmacéutico sobre estos o cualquier otro síntoma inusual.

Si desarrolla una reacción alérgica que incluya hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua que pueda causarle dificultad para respirar o tragar, deje de tomar COZAAREX D y llame a su médico inmediatamente.

### *¿Cómo puedo saber más acerca de COZAAREX D y de mi enfermedad?*



Alejandro Balonias  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561303-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



Su médico o farmacéutico, quienes tienen información más detallada sobre el producto y sobre su enfermedad, pueden ofrecerle información adicional.

### ¿Cuánto tiempo debo conservar mi medicamento?

No use este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

### ¿Cómo debo conservar COZAAREX D?

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

Mantenga la caja bien cerrada. No abra el blíster hasta que esté listo para tomar el medicamento.

### PRESENTACIONES

COZAAREX D 50/12,5 mg se presenta en envases conteniendo 28, 30 y 90 comprimidos recubiertos

COZAAREX D 100/12,5 mg y COZAAREX D 100/25 mg se presentan en envases conteniendo 15, 28, 30 y 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 45.315

Cozaarex D 50 mg/12,5 mg

Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Ltda., Rua 13 de Maio 1161, Sousas, Campinas/SP - Brasil

INDUSTRIA BRASILEIRA

Cozaarex D 100/12,5 mg - 100/25 mg

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

INDUSTRIA INGLESA

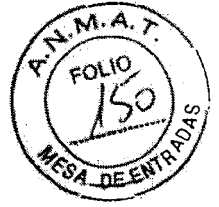
Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1505AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)



Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45661303-APN-DERM#ANMAT



**PROYECTO DE PROSPECTO**



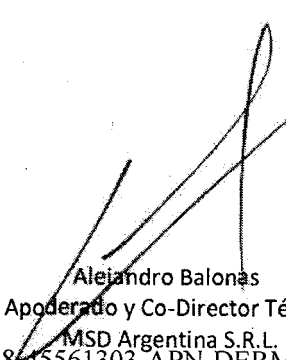
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

¿Cuándo fue la última revisión de este prospecto?

La última revisión de este prospecto fue: .....

S-WPPI-MK0954A-T-032018

**C** Confidencial

  
Alejandro Balones  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561303-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-45561303-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 14 de Septiembre de 2018

**Referencia:** 5112-18-6 PACIENTE COZAAREX D CERT45312

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.09.14 15:35:29 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.09.14 15:35:31 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO



### INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

#### COZAAREX D®

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

Losartán potásico/Hidroclorotiazida

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

### FÓRMULA

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

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

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

COZAAREX D (losartán potásico e hidroclorotiazida) es la primera combinación de un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) y un diurético.

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

### CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICAS

#### *Mecanismo de acción*

#### Losartán-hidroclorotiazida

Los principios activos de COZAAREX D han mostrado un efecto aditivo en la reducción de la presión sanguínea, produciendo una reducción mayor en conjunto que la de sus componentes por separado. Este efecto parece ser el resultado de una acción complementaria de ambos principios activos. Además, como resultado del efecto diurético, la hidroclorotiazida incrementa la actividad de la renina plasmática e incrementa la secreción de aldosterona; disminuye el potasio sérico, e incrementa el nivel de angiotensina II. La administración de losartán bloquea todas las acciones fisiológicas relevantes de la angiotensina II y mediante la inhibición de la aldosterona puede ayudar a atenuar la pérdida de potasio asociada al uso de diuréticos.

 **Confidencial**

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-45861047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



El losartán ha mostrado un leve y pasajero efecto uricosúrico. La hidroclorotiazida puede producir un incremento leve del ácido úrico; la combinación de losartán e hidroclorotiazida tiende a atenuar la hiperuricemia inducida por diuréticos.

### Losartán

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

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

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

### Hidroclorotiazida

El mecanismo que determina el efecto antihipertensivo de las tiazidas es desconocido. Las tiazidas no modifican en condiciones habituales, la presión sanguínea normal.

La hidroclorotiazida es un diurético y antihipertensivo. Afecta el mecanismo de reabsorción electrolítica del túbulo distal renal. La hidroclorotiazida incrementa la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede acompañarse de leve pérdida de potasio y bicarbonato.

Luego de su ingestión oral, la diuresis comienza dentro de las dos horas, con picos a las cuatro horas y su actividad perdura entre seis a doce horas.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción**

##### Losartán

Seguido a la administración oral, el losartán es bien absorbido y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito carboxílico activo y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente 33%. Las concentraciones medias máximas del losartán y su metabolito activo son alcanzadas en 1 hora y 3-4 horas, respectivamente. No hubo efectos clínicos significativos en el perfil de concentraciones plasmáticas de losartán cuando se administró la droga con una comida estándar.



Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



### **Distribución**

#### Losartán

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

#### Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta, pero no la barrera hematoencefálica y es excreta en la leche materna.

### **Metabolismo**

#### Losartán

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

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

### **Eliminación**

#### Losartán

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

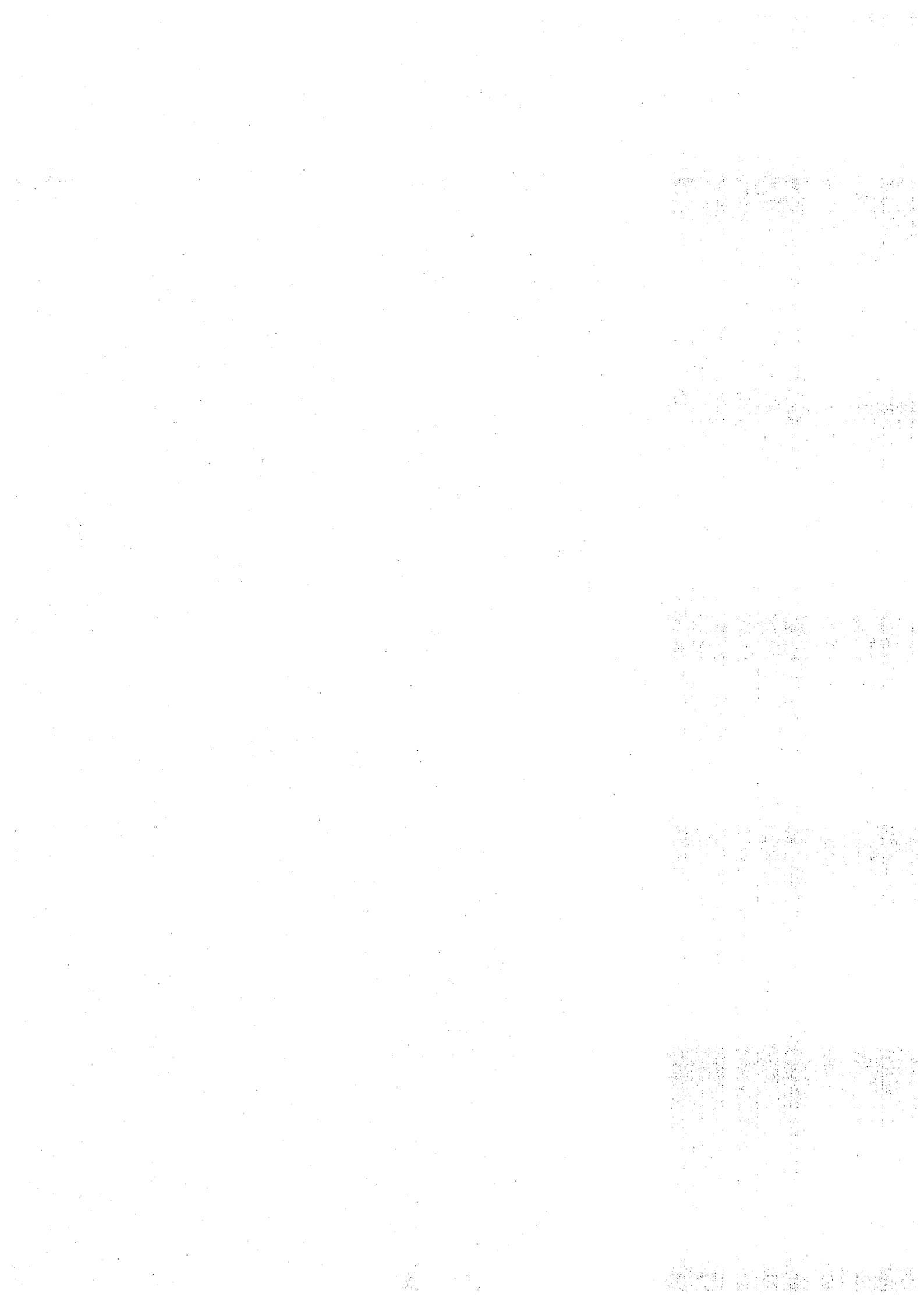
Seguido a la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo declinan pollexponencialmente con una vida media terminal de aproximadamente 2 horas y 6-9 horas, respectivamente. Durante una dosis diaria con 100 mg, ni el losartán ni su metabolito activo se acumulan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

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

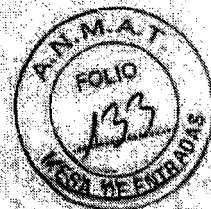
#### Hidroclorotiazida

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT



## PROYECTO DE PROSPECTO



### **Distribución**

#### Losartán

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

#### Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta, pero no la barrera hematoencefálica y es excreta en la leche materna.

### **Metabolismo**

#### Losartán

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

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

### **Eliminación**

#### Losartán

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

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

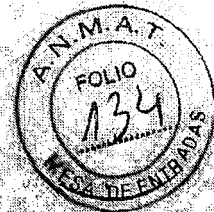
La excreción biliar y urinaria contribuye a la eliminación del losartán y sus metabolitos. Seguido a un dosis oral de losartán marcado con C<sup>14</sup> en hombres, aproximadamente el 35 % de la radiactividad es recuperada en la orina y 58% en las heces. Seguido a una dosis intravenosa de losartán marcado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

#### Hidroclorotiazida

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



La hidroclorotiazida no es metabolizada, pero es eliminada rápidamente por el riñón. Cuando los niveles plasmáticos fueron seguidos por al menos 24 horas, la vida media plasmática observada tuvo una variación entre 5,6 y 14,8 horas. Por lo menos, el 61 % de la dosis oral es eliminada sin cambios dentro las 24 horas.

### INDICACIONES

#### Hipertensión

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

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

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

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

COZAAREX D se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

COZAAREX D se puede administrar con o sin alimentos.

#### Hipertensión

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

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

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

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

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

La dosis de inicio habitual es de 50 mg de losartán una vez al día. Si no se alcanzan los objetivos de reducción de la presión sanguínea con 50 mg de losartán, debe elevarse la dosis de tratamiento, usando una combinación de losartán y una baja dosis de hidroclorotiazida (12,5 mg), y luego de

 Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado / Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT



## PROYECTO DE PROSPECTO



requerirse, se puede incrementar la dosis de losartán a 100 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis debe incrementarse a losartán 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg una vez al día. COZAAREX D 50/12,5 mg y COZAAREX D 100/25 mg son combinaciones alternativas fijas para pacientes que deberán tratarse con losartán e hidroclorotiazida en forma concomitante.

### Hipertensión severa (PAD $\geq$ 110 mm Hg)

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

### CONTRAINDICACIONES

COZAAREX D está contraindicado en:

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

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

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Losartán-hidroclorotiazida

#### Toxicidad fetal

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

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

#### *Deterioro hepático o renal*

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

#### Losartán

#### *Deterioro de la función renal*

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

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



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

### *Aumentos en el potasio sérico*

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

### Hidroclorotiazida

#### *Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico*

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

#### *Efectos metabólicos y endocrinológicos*

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

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

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

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

### *Otras*

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

## EMBARAZO

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

Si bien no existe experiencia sobre el uso de COZAAREX D en mujeres embarazadas, los estudios realizados con losartán potásico en animales, han demostrado lesiones y muerte fetal y neonatal, que al parecer son mediadas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano, la perfusión del riñón fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, comienza en el segundo



Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



trimestre del embarazo; por lo que, el riesgo para el feto es mayor si COZAAREX D se administra durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

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

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

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

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

### LACTANCIA

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

### EMPLEO EN NIÑOS

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

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

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

Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



### USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

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

### RAZA

En base al estudio LIFE (losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension), los beneficios de losartán sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en comparación a atenolol no se aplican a los pacientes de raza negra con hipertensión e insuficiencia ventricular izquierda, aunque ambos regímenes disminuyeron efectivamente la presión arterial en pacientes de raza negra. En la población general del estudio LIFE ( $n=9193$ ), el tratamiento con losartán resultó en una reducción del riesgo del 13% ( $p=0,021$ ) en comparación con atenolol en pacientes que lograron el objetivo primario final compuesto de incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En este estudio, losartán disminuyó el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en comparación a atenolol en pacientes hipertensos no negros con hipertrofia ventricular izquierda ( $n=8660$ ), según lo determinado por el objetivo primario de incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio ( $p=0,003$ ). En este estudio, sin embargo, los pacientes de raza negra tratados con atenolol tuvieron un menor riesgo de alcanzar el objetivo primario compuesto comparado con los pacientes de raza negra tratados con losartán ( $p=0,03$ ). En el subgrupo de pacientes de raza negra ( $n=533$ , 6% de los pacientes del estudio LIFE), hubo 29 objetivos primarios entre 263 pacientes con atenolol (11%; 25,9 por mil pacientes-años) y 46 objetivos primarios entre 270 pacientes (17%; 41,8 por mil pacientes-años) con losartán.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

#### Losartán

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

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

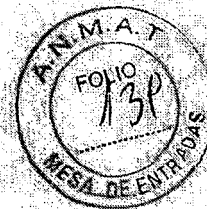
La excreción de litio puede verse reducida, así como ocurre con otras drogas que afectan la excreción de sodio. Por lo tanto, si se administran sales de litio en forma concomitante con antagonistas de los receptores de angiotensina II, se deben monitorear con cuidado los niveles séricos de litio.

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

 Confidencial

Alejandro Salinas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



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

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloqueantes de receptores de angiotensina, inhibidores ECA o aliskiren se asocia con una mayor riesgo de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con la monoterapia. Debe monitorearse la presión sanguínea, función renal y electrolitos en pacientes tratados con COZAAREX D y otros agentes que afecten el RAAS. No se debe co-administrar aliskiren junto con COZAAREX D en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con COZAAREX D en pacientes con deficiencia renal (TFG <60 ml/min).

### Hidroclorotiazida

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

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

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

*Otros antihipertensivos* - efecto aditivo.

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

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

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

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

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

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

**C** Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

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

### REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

*Trastornos psiquiátricos:* insomnio, inquietud.

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

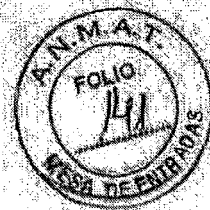
*Trastornos oculares:* xantopsia, visión borrosa transitoria.

*Trastornos cardiacos:* palpitaciones, taquicardia.

 Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Alteraciones de laboratorio:* anomalías de la función hepática.

### **Hallazgos en pruebas de laboratorio**

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

### Losartán

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

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

### Hidroclorotiazida

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

Confidencial

Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

## PROYECTO DE PROSPECTO



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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648, 4658-7777.

### PRESENTACIONES

COZAAREX D 50/12,5 mg se presenta en envases conteniendo 28, 30 y 90 comprimidos recubiertos

COZAAREX D 100/12,5 mg y COZAAREX D 100/25 mg se presentan en envases conteniendo 15, 28, 30 y 90 comprimidos recubiertos.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: 45.315

COZAAREX D 50/12,5 mg

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

INDUSTRIA BRASILEIRA

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

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

INDUSTRIA INGLESA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiese, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: .....

Confidencial

Alejandro Batonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT



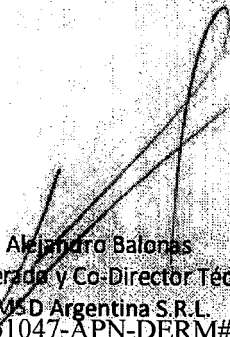


**PROYECTO DE PROSPECTO**



S-WPC-MK0954A-T-032018

**C** Confidencial

  
Alejandro Balonas  
Apoderado y Co-Director Técnico  
MSD Argentina S.R.L.  
IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-45561047-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 14 de Septiembre de 2018

**Referencia:** 5112-18-6 PROSPECTO COZAAREX D CERT45312

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.09.14 15:34:46 -03'00'

Eduardo Vedovato  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.09.14 15:34:47 -03'00'