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

DISPOSICIÓN Nº 2770

BUENOS AIRES, 10 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004750-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en nuestro país de MERCK SHARP & DOHME LTD. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto COZAAREX / LOSARTÁN POTÁSICO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 12,5 mg; 50 mg; 100 mg, 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 Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 120 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 2770

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 38 a 85, desglosando de fojas 38 a 53, para la Especialidad Medicinal denominada COZAAREX / LOSARTÁN POTÁSICO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 12,5 mg; 50 mg; 100 mg, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en nuestro país de MERCK SHARP & DOHME LTD., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.568 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-004750-13-4

DR. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2770

nc

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

2770

A.N.M.A.T. FOLIO 38

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

FÓRMULA

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
Índigo 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:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Heron
Apoderado

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

COZAAREX® (Losartán potásico), el primero de una nueva clase de agentes para el tratamiento de la hipertensión, es un antagonista de los receptores de angiotensina II (tipo AT_1). **COZAAREX** también proporciona una reducción en el riesgo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y protección renal para los pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria.
Según el Código ATC se encuadra como: C09C - Medicamentos activos sobre el Sistema renina-angiotensina.

MECANISMO DE ACCIÓN

La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un importante factor determinante en la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une a los receptores AT_1 existentes en muchos tejidos (por ejemplo, músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. También estimula la proliferación de las células musculares lisas. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT_2, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular.
Losartán es un compuesto sintético potente, activo por vía oral. Los bioensayos de unión y farmacológicos han mostrado que se une selectivamente al receptor AT_1. *In vitro* e *in vivo*, tanto el losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones de importancia fisiológica de la angiotensina II, independientemente del origen o de la vía de síntesis de ésta. En contraste con algunos péptidos antagonistas de la angiotensina II, el losartán no tiene ningún efecto agonista.
Losartán se une selectivamente a los receptores AT_1, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradiquinina. Además, losartán no tiene efectos que no estén directamente relacionados con el bloqueo de los receptores AT_1, como la potenciación de los efectos mediados por la bradiquinina o la generación de edema (losartán 1,7%, placebo 1,9%).

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

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.

Distribución:

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

Metabolismo:

Aproximadamente el 14% de una dosis de losartán administrada oralmente o intravenosamente es convertida a su metabolito activo. Seguido a la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con C^{14}, 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 tetratazolglucurónido.

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 contribuye a la eliminación del Losartán y sus metabolitos. Seguido a un dosis oral de Losartán marcado con C^{14} 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^{14} en hombres, aproximadamente el 43% de la radioactividad es recuperada en la orina y el 50 % en las heces.

<u>INDICACIONES</u>

<u>Hipertensión</u>

COZAAREX está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede ser administrado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

A.N.M.A.T. FOLIO 2770

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 transplante renal) o muerte; y para reducir la proteinuria.

Insuficiencia Cardíaca

COZAAREX está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca , 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.

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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

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, 100 mg por día, hasta una dosis máxima de 150 mg una vez al día) según lo tolerado por el paciente.

CONTRAINDICACIONES

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

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

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 hiperpotasemia fue superior en el grupo tratado con **COZAAREX** respecto al grupo placebo; sin embargo, pocos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hiperpotasemia (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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

2770 A.N.M.A.T. FOLIO FECHA DE ENTRADA 43

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

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

Los efectos antihipertensivos de **COZAAREX** han sido establecidos en pacientes pediátricos hipertensos en un rango de un mes y 16 años de edad. El uso de **COZAAREX** en este grupo etario es soportado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de **COZAAREX** en pacientes adultos y pediátricos y por la literatura en pacientes pediátricos.

La farmacocinética de Losartán ha sido investigada en 50 pacientes pediátricos hipertensivos en un rango de mayores a un mes y menores a 16 años de edad siguiendo la administración oral una vez al día de aproximadamente 0.54 a 0.77 mg/kg de Losartán (dosis medias). El metabolito activo está formado por Losartán en todos los grupos etarios. La farmacocinética de Losartán y sus metabolitos activos son en general similares entre los grupos etarios estudiados y consistentes con los datos históricos de farmacocinética en adultos.

En un estudio clínico llevado cabo en 177 pacientes pediátricos hipertensivos entre 6 y 16 años de edad, pacientes con de peso ≥20 kg a <50 kg recibieron 2.5, 25 o 50 mg de Losartán diariamente y pacientes de peso entre ≥50 kg recibieron 5, 50, o 100 mg diarios de Losartán. La administración de Losartán una vez al día disminuyó la presión mínima de manera dosis dependiente. La respuesta a la dosis de Losartán se observó a lo largo de todos los subgrupos (por ej. edad, estadio de la clasificación de Tanner , género, raza). Sin embargo, las dosis mínimas estudiadas, 2.5 mg y 5 mg, correspondientes a un promedio diario de dosis de 0.07 mg/kg, no aparentan ofrecer eficacia antihipertensiva consistente. En este estudio, **COZAAREX** fue generalmente bien tolerado.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

En pacientes que pueden tragar comprimidos, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día, en pacientes de 20 a 50 Kg. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 50 mg una vez al día. En pacientes de más de 50 Kg, la dosis inicial es de 50 mg una vez al día. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 100 mg una vez al día.

En pacientes pediátricos que se encuentran con volumen intravascular agotado, estas condiciones deberían ser corregidas antes de la administración de **COZAAREX**.

El perfil de experiencia adversa en pacientes pediátricos es similar al observado en pacientes adultos.

Como no hay datos disponibles, **COZAAREX** no está recomendado el uso en niños con filtración glomerular menor de 30 ml/min/1.73 m^2, con insuficiencia hepática o neonatos.

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. 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 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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

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.

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 el uso de un agente único del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Debe monitorearse la presión sanguínea, función renal y electrolitos en pacientes tratados con COZAAREX y otros agentes que afecten el RAAS. No se debe co-administrar aliskiren junto con COZAAREX en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren con COZAAREX en pacientes con deficiencia renal (GFR<60 ml/min).

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 ≥ 1% de los pacientes, independientemente de la relación causal con la droga:

	COZAAREX (n=2085)	**Placebo (n=535)**
Generales		
Dolor abdominal	1.7	1.7

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

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 hiperpotasemia (ver **PRECAUCIONES**, Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico).

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Derone
Apoderado

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

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.

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 hiperpotasemia (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 hiperpotasemia (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 MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

2770

A.N.M.A.T. FOLIO 48

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.

"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	**COZAAREX 50 mg comprimidos**
Fabricado por:	Fabricado por:
MERCK SHARP & DOHME Ltd.	**MERCK SHARP & DOHME**
Northumberland NE23 9JU, Shotton Lane,	**de MÉXICO S.A. de CV**
Cramlington - Inglaterra	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-112012

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

2770 A.N.M.A.T. FOLIO 49 FECHA DE TRADAS

Información para Pacientes sobre COZAAREX®

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?

COZAAREX (Losartán potásico) es un comprimido recubierto que contiene 12,5 mg, 50 mg o 100 mg de Losartán potásico como ingrediente activo.

Además, COZAAREX contiene los siguientes ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina, Lactosa hidratada, Almidón pregelatinizado NF 1551 (o Almidón pregelatinizado 1500), Estearato de Magnesio, Hidroxipropilcelulosa (o Hidroxipropilcelulosa con <0.3% de sílica), Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Índigo carmín laca alumínica y Cera carnauba.

Aunque COZAAREX 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 es un antagonista del receptor de la angiotensina II que disminuye la presión arterial. Si usted tiene presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo, la principal cámara cardiaca con función de bomba, su médico le recetó COZAAREX para ayudar a disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares tales como los accidentes cerebrovasculares.

COZAAREX también proporciona protección renal al retrasar el empeoramiento de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteínas en la orina (proteinuria). La enfermedad renal puede medirse analizando la presencia de proteínas en la orina.

¿Por qué mi médico me recetó COZAAREX?

Su médico le recetó COZAAREX porque usted tiene una enfermedad conocida como hipertensión (presión arterial elevada). En los pacientes con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo, COZAAREX ha demostrado disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular y ataque cardiaco y ayuda a prolongar la vida de los pacientes (ver **¿Qué debo saber antes de tomar COZAAREX?, *Uso en pacientes de raza negra con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo)***. También es posible que su médico le haya recetado COZAAREX porque usted tiene diabetes tipo 2 con proteínas en la orina. En pacientes con diabetes tipo 2 y proteínas en la orina, COZAAREX ha demostrado retrasar el empeoramiento de la enfermedad renal.

¿Cómo funciona COZAAREX?

COZAAREX actúa ensanchando sus vasos sanguíneos para que el corazón bombee con mayor facilidad la sangre a todo su cuerpo. Esto ayuda a disminuir la presión arterial elevada. COZAAREX también ayuda a disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, tales como los accidentes cerebrovasculares, en pacientes con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo del corazón. Además de estos efectos sobre la presión arterial, COZAAREX además ayuda a proteger sus riñones si usted tiene diabetes tipo 2 con proteínas en la orina.

Información para pacientes con presión arterial elevada

¿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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

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 cardiacos, insuficiencia cardiaca, 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.

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 para tratar la presión arterial elevada?
COZAAREX disminuye la presión arterial al bloquear específicamente una sustancia llamada angiotensina II. Normalmente, la angiotensina II endurece los vasos sanguíneos. El tratamiento con COZAAREX les permite relajarse. 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.

¿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, COZAAREX ha demostrado disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, tales como los accidentes cerebrovasculares.

Información para pacientes con diabetes tipo 2 y proteínas en la orina

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es un trastorno de la capacidad del cuerpo para convertir los alimentos en energía. En las personas con diabetes tipo 2, las células del cuerpo no responden a los efectos de la insulina o se produce muy poca insulina. En cualquiera de los casos, la glucosa (azúcar) no puede ingresar a las células del cuerpo. Esto ocasiona una acumulación de azúcar en la sangre, lo que se conoce como hiperglucemia o aumento del azúcar sanguíneo.

¿Por qué deben tratarse los pacientes con diabetes tipo 2 con proteínas en la orina?

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

El deterioro que caracteriza la enfermedad renal relacionada con la diabetes ocurre en las unidades del riñón que filtran la sangre o en sus alrededores. La capacidad del riñón de filtrar sangre disminuye y las proteínas de la sangre se pierden en la orina. La enfermedad renal puede medirse analizando la presencia de proteínas en la orina. Al avanzar la enfermedad, los riñones pierden su capacidad de eliminar de la sangre los productos de desecho tales como la creatinina y la urea. La progresión de la enfermedad renal se mide analizando estos productos de desecho en la sangre. En los pacientes con diabetes tipo 2 con proteínas en la orina, COZAAREX ha demostrado retrasar el empeoramiento de la enfermedad renal y disminuir la necesidad de diálisis o trasplante renal.

¿Qué debo saber antes de tomar COZAAREX?

¿Quiénes no deben tomar COZAAREX?
No tome COZAAREX si usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.
No tome COZAAREX si usted tiene diabetes y está tomando un medicamento llamado aliskirén para disminuir la presión arterial.

Uso durante el embarazo y la lactancia
No se recomienda el uso de COZAAREX durante el embarazo y la lactancia. Si está embarazada o se embaraza mientras toma COZAAREX, deje de tomar COZAAREX y hable con su médico lo antes posible.

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

Uso en pediatría
COZAAREX fue estudiado en niños. Para mayor información, hable con su médico.

Uso en ancianos
COZAAREX 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.

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, COZAAREX demostró disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular y ataque cardiaco y ayuda 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 junto con otros medicamentos?
En general, COZAAREX no interactúa con los alimentos ni con otros medicamentos que pueda estar tomando. Sin embargo, debe informar a su médico sobre cualquier medicamento que esté tomando o planee tomar, incluyendo aquellos obtenidos sin receta. Es importante informar a su médico si usted está tomando suplementos de potasio, agentes ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio. También informe a su médico si está tomando ciertos medicamentos para el dolor y la artritis, otros medicamentos para la presión arterial o litio (un fármaco que se usa para tratar una clase particular de depresión).

¿Puedo conducir u operar maquinarias mientras uso COZAAREX?
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?

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

2770 N.M.A.T. FOLIO MEDIO DE TRADAS 52

Tome COZAAREX todos los días exactamente como su médico se lo indicó. Su médico decidirá cuál es la dosis correcta de COZAAREX dependiendo de su enfermedad y de que esté tomando otros medicamentos. Es importante continuar tomando COZAAREX durante todo el tiempo que su médico indique con el fin de mantener un control estable de su presión arterial.

Presión arterial elevada
La dosis habitual de COZAAREX para la mayoría de los pacientes con presión arterial elevada es de 50 mg administrados una vez al día para controlar la presión arterial durante un periodo de 24 horas.

La dosis habitual de COZAAREX para los pacientes con presión arterial elevada y engrosamiento del ventrículo izquierdo del corazón es de 50 mg administrados una vez al día. La dosis puede incrementarse a 100 mg administrados una vez al día.

Diabetes tipo 2 con proteínas en la orina
La dosis habitual de COZAAREX para la mayoría de los pacientes es de 50 mg administrados una vez al día. La dosis puede incrementarse a 100 mg administrados una vez al día.

COZAAREX puede tomarse con o sin los alimentos. Para mayor conveniencia y como recordatorio, trate de tomar COZAAREX 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.

¿Qué debo hacer si olvido una dosis?

Trate de tomar COZAAREX 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?

Cualquier medicamento puede tener efectos inesperados o indeseables llamados efectos colaterales. Algunos pacientes pueden experimentar mareos, fatiga, sensación de desmayo, erupción, urticaria, alteración del gusto, vómitos o aumento de la sensibilidad de la piel al sol. 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.

Algunos pacientes, especialmente aquellos con diabetes tipo 2 y proteínas en la orina, pueden desarrollar mayores niveles de potasio en su sangre. Si usted tiene enfermedad renal y diabetes tipo 2 con proteínas en la orina y/o está tomando suplementos de potasio, agentes ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, informe a su médico.

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 y llame a su médico inmediatamente.

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

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

¿Cuánto tiempo debo conservar mi medicamento?

No use este medicamento después del mes y año indicados en la caja por los cuatro números luego de las letras Vto o la palabra Vencimiento. Los primeros dos números indican el mes; los últimos dos números indican el año.

¿Cómo debo conservar COZAAREX?

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. IN
Farm. Sebastián Darío Goldent.
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2770

Conserve COZAAREX a temperatura ambiente y lejos de la luz directa. Si la temperatura se incrementa por encima de 30°C durante un periodo de tiempo prolongado, COZAAREX puede conservarse dentro de la heladera.

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

Mantenga todos los medicamentos en forma segura fuera del alcance de los niños.

¿Cuándo fue la última revisión de este prospecto?

La última revisión de este prospecto fue el:

WPPI-MK0954-T-112012

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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