

CIRCULAR DEL PRODUCTO

S- LPI-OG0954F-T-032018

Tabletas

COZAAR® XQ

(camsilato de amlodipino/losartán potásico)

I. CLASE TERAPÉUTICA

COZAAR® XQ (camsilato de amlodipino/losartán potásico) es una combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina II (tipo AT₁) y un bloqueador del canal de calcio.

II. INDICACIONES

COZAAR® XQ (camsilato de amlodipino/losartán potásico) está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial.

COZAAR® XQ puede ser utilizado en pacientes cuya presión sanguínea no es controlada adecuadamente con cualquiera de las monoterapias.

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de COZAAR® XQ es una tableta por día.

COZAAR® XQ puede ser administrada con o sin alimentos. Se recomienda tomar COZAAR® XQ con agua.

COZAAR® XQ puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Losartán es un tratamiento efectivo de la hipertensión en dosis de una vez al día de 50 mg a 100 mg mientras que el amlodipino es efectivo en dosis de 5 mg a 10 mg como monoterapia. La dosis máxima recomendada de COZAAR® XQ es 5 mg/100 mg.

Un paciente cuya presión sanguínea no está controlada adecuadamente con losartán sólo o amlodipino solo puede ser cambiada a terapia de combinación con COZAAR® XQ.

COZAAR® XQ 5mg/50 mg puede ser administrado en pacientes cuya presión sanguínea no está controlada adecuadamente con amlodipino 5 mg o losartán 50 mg solos.

COZAAR® XQ 5 mg/100 mg puede ser administrado en pacientes cuya presión sanguínea no está controlada adecuadamente con losartán 100 mg o COZAAR® XQ 5mg/50 mg.

Un paciente coadministrado con losartán y amlodipino puede ser cambiado a COZAAR® XQ (combinación de dosis fija que contiene las mismas dosis de cada ingrediente) para mejorar el cumplimiento.

Uso en pacientes con deterioro renal

Ningún ajuste de la dosis es necesario en pacientes con deterioro renal leve (es decir, depuración de creatinina de 20-50 mL/min). Para pacientes con deterioro renal moderado a severo (es decir depuración de creatinina <20 mL/ min) o pacientes en diálisis, la administración de COZAAR® XQ no es recomendada.

Uso en pacientes con disminución del volumen intravascular

Para pacientes con disminución del volumen intravascular (por ejemplo, aquellos tratados con altas dosis de diuréticos), se debe considerar una dosis inicial de 25 mg de losartán una vez al día (ver PRECAUCIONES). Debido a que una dosis de losartán 25 mg no se encuentra disponible con COZAAR® XQ, esta dosis debe ser alcanzada con monoterapia de losartán.

Uso en pacientes con deterioro hepático

En casos donde la dosis más baja de losartán (es decir, 25 mg una vez al día) es requerida para pacientes con historia de deterioro hepático, la administración de COZAAR® XQ no es recomendada.

Uso en personas de avanzada edad

Debido a una depuración disminuida en personas de avanzada edad, la terapia con amlodipino debe ser iniciada usualmente a 2.5 mg diarios. Debido a que la dosis de 2.5 mg de amlodipino no se encuentra disponible con COZAAR® XQ, esta dosis debe ser alcanzada con monoterapia de amlodipino.

Uso en adolescentes y niños

Debido a que la seguridad y eficacia de COZAAR® XQ en niños ≤18 años no han sido establecidas, la administración de COZAAR® XQ no es recomendada.

IV. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

COZAAR® XQ está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

COZAAR® XQ no debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG<60 mL/min) (Ver Sección INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS). Embarazo y lactancia.

Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

V. PRECAUCIONES

COZAAR® XQ

Hipotensión

En pacientes que tienen disminución del volumen intravascular (por ejemplo, aquellos tratados con diuréticos en altas dosis) o con estenosis aórtica severa, puede ocurrir hipotensión

sintomática. La disminución del volumen intravascular debe ser corregida antes de la administración de COZAAR® XQ, o la dosis de inicio más baja debe ser utilizada (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). Debido al inicio de acción gradual, la hipotensión aguda es poco probable.

Deterioro de la función hepática

Basado en los datos farmacocinéticos que demostraron concentraciones plasmáticas aumentadas significativamente del losartán en pacientes cirróticos, una dosis más baja de losartán debe ser considerada para pacientes con historia de deterioro hepático (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a que el amlodipino es metabolizado extensamente por el hígado y la vida media ($t_{1/2}$) de eliminación plasmática es de 56 horas en pacientes con función hepática deteriorada, titule lentamente cuando se administre amlodipino a pacientes con deterioro hepático severo.

Losartán

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de COZAAR® XQ lo más pronto posible. (ver EMBARAZO).

Hipersensibilidad: Angioedema. (Ver EFECTOS SECUNDARIOS.)

Desequilibrio Electrolítico/de Líquidos

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con deterioro renal, con o sin diabetes, y deben ser tratados. En un estudio clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue más alta en el grupo tratado con losartán comparado con el grupo placebo; sin embargo, varios pacientes descontinuaron la terapia debido a la hipercalemia (ver EFECTOS SECUNDARIOS y *Hallazgos de Pruebas de Laboratorio*).

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

Deterioro de la Función Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, han sido reportados en individuos susceptibles cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles luego de la discontinuación de la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria en casos de riñón único. Efectos similares han sido reportados con losartán; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles luego de la discontinuación de la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Amlodipino

Angina o Infarto de Miocardio Aumentado

El empeoramiento de la angina e infarto de miocardio agudo pueden desarrollarse después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipino, particularmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva severa.

VI. EMBARAZO

Los medicamentos que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina pueden causar lesión y muerte del feto en desarrollo. Cuando el embarazo es detectado, discontinuar COZAAR® XQ tan pronto como sea posible.

Aunque no existe ninguna experiencia con el uso de COZAAR® XQ en mujeres embarazadas, los estudios en animales con losartán potásico han demostrado lesión y muerte fetal y neonatal, el mecanismo por el cual se cree que es mediado farmacológicamente es a través de los efectos en el sistema renina-angiotensina. En humanos, la perfusión renal fetal, que es dependiente del desarrollo del sistema renina-angiotensina, comienza en el segundo trimestre; de este modo, el riesgo al feto aumenta si COZAAR® XQ es administrado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de COZAAR® XQ lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe COZAAR® XQ, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a COZAAR® XQ para hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

No existen estudios adecuados y bien controlados de el amlodipino en mujeres embarazadas.

VII. MADRES EN LACTANCIA

Se desconoce si el losartán o amlodipino son excretados en leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en leche humana y debido al potencial de efectos adversos en el infante lactante, se debe tomar la decisión si se descontinúa la lactancia o descontinúa el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

VIII. USO PEDIÁTRICO

Debido a que la seguridad y eficacia de COZAAR® XQ en niños ≤ 18 años no han sido establecidas, la administración de COZAAR® XQ no es recomendada.

Neonatos con historial de exposición intrauterina a COZAAR® XQ:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

IX. USO EN ADULTOS MAYORES

En estudios clínicos no se observó una diferencia relacionada con la edad en el perfil de eficacia o seguridad del losartán. Debido a una depuración disminuida del amlodipino en las personas de avanzada edad, con un aumento resultante del área bajo la curva de aproximadamente 40–60%, la terapia de amlodipino debe iniciarse usualmente a 2.5 mg diarios. Debido a que la dosis de 2.5 mg de amlodipino no se encuentra disponible con COZAAR® XQ, esta dosis debe ser alcanzarse con monoterapia de amlodipino.

X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

COZAAR® XQ

Ningún estudio de interacción farmacológica ha sido realizado con COZAAR® XQ y otros medicamentos, aunque se han conducido estudios con los componentes individuales losartán y amlodipino, como se describe a continuación.

Losartán

En estudios clínicos de farmacocinética, no se han identificado interacciones farmacológicas de significancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol, y eritromicina. Se ha reportado que rifampina y fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. Las consecuencias clínicas de estas interacciones no han sido evaluadas.

Al igual que con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otros

medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico (por ejemplo, productos que contienen trimetoprim) pueden conducir a incrementos en el potasio sérico.

Al igual que con otros medicamentos que afectan la excreción de sodio, la eliminación del litio puede ser reducida. Por lo tanto, los niveles de litio sérico deben ser monitoreados cuidadosamente si las sales de litio van a ser coadministradas con antagonistas del receptor de angiotensina II.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (inhibidores COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de la ECA pueden ser atenuados por los AINEs incluyendo inhibidores COX-2 selectivos.

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes de avanzada edad o pacientes con disminución de volumen, incluyendo aquellos en terapia diurética) que están siendo tratados con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2, la coadministración de antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de la ECA pueden resultar en el deterioro adicional de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Estos efectos son usualmente 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 bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskireno está asociado con incremento de los riesgos de hipotensión, síncope, hipercalemia, y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) comparado con la monoterapia. Realizar un monitoreo estrecho de la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes que estén tomando COZAAR® y otros agentes que afecten el RAAS. No administrar de forma concomitante aliskireno con COZAAR® en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskireno con COZAAR® en pacientes con deterioro renal (TFG < 60 mL/min).

Amlodipino

Datos In Vitro

Los datos *in vitro* indican que el amlodipino no tiene efecto en la unión con las proteínas plasmáticas humanas de la digoxina, fenitoina, warfarina, e indometacina.

Cimetidina

La coadministración de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

Jugo de Toronja

La coadministración de 240 mL de jugo de toronja con una dosis oral única de amlodipino 10 mg en 20 voluntarios sanos no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del amlodipino.

Antiácido de Hidróxido de Magnesio y Aluminio

La coadministración de antiácido de hidróxido de magnesio y aluminio con una dosis única de amlodipino no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del amlodipino.

Sildenafil

Una dosis de 100 mg única de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto en los parámetros de la farmacocinética del amlodipino. Cuando el amlodipino y sildenafil fueron utilizados en combinación, cada agente ejerció de forma independiente su propio efecto de reducción en la presión sanguínea.

Atorvastatina

La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no resultó en un cambio significativo en los parámetros de la farmacocinética de estado estable de la atorvastatina.

Digoxina

La coadministración de amlodipino con digoxina no cambió los niveles séricos de la digoxina o la depuración renal de la digoxina en voluntarios normales.

Etanol (Alcohol)

Dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética del etanol.

Warfarina

La coadministración de amlodipino con warfarina no cambió el tiempo de repuesta de protrombina de la warfarina.

Inhibidores de CYP3A4

La coadministración de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipino en pacientes hipertensos de edad avanzada resultó en un aumento de 1,6 veces en la exposición sistémica de amlodipino. La coadministración de eritromicina en voluntarios sanos no cambió significativamente la exposición sistémica a amlodipino. Sin embargo, inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida. Monitorear los síntomas de hipotensión y edema cuando amlodipino es administrado conjuntamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores de CYP3A4

No existe información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores de CYP3A4 sobre amlodipino. Los pacientes deben ser monitoreados para el efecto clínico adecuado cuando amlodipino es administrado conjuntamente con inductores de CYP3A4.

Interacciones Farmacológicas/Pruebas de Laboratorio

Ninguna conocida.

XI. EFECTOS SECUNDARIOS

COZAAR® XQ

La seguridad de COZAAR® XQ ha sido evaluada en 325 pacientes tratados con terapia de combinación de amlodipino/ losartán entre 646 pacientes con hipertensión esencial en 3 estudios clínicos (estudio 201, estudio 301 y estudio 302) durante 8 semanas. Las reacciones adversas han sido clasificadas bajo encabezados de frecuencia utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento*

Clase de Órgano del Sistema	Frecuencia	Evento Adverso
Trastornos del sistema nervioso	Común	Mareo, Dolor de cabeza
	Poco común	Somnolencia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco común	Astenia, Molestia en pecho, Dolor de pecho, Saciedad temprana, Edema periférico, Edema depresible
Trastornos gastrointestinales	Poco común	Molestia abdominal, Dispepsia, Náuseas, Esofagitis por reflujo
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Poco común	Prurito (generalizado), Urticaria (generalizado)
Trastornos cardiacos	Poco común	Palpitación
Trastornos vasculares	Poco común	Enrojecimiento, Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco común	Disnea
Trastornos de órgano de los sentidos	Poco común	Vértigo
Trastorno renal y urinario	Poco común	Polaquiuria

* Experiencias adversas definitivamente relacionadas, probablemente relacionadas o posiblemente relacionadas al medicamento o sin certeza consideradas por los investigadores.

Información adicional para cada ingrediente activo

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con los componentes de COZAAR® XQ.

Losartán

Debido a que los estudios clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden ser comparadas directamente con las tasas en estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se ha encontrado que el losartán es generalmente bien tolerado en estudios controlados para hipertensión; los efectos secundarios han sido usualmente leves y transitorios en naturaleza y no han requerido discontinuación de la terapia. La incidencia general de los efectos secundarios reportados con losartán fue comparable con el placebo.

En estudios clínicos controlados para hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto secundario reportado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor a la del placebo en el uno por ciento o más de pacientes tratados con losartán. Además,

los efectos ortostáticos relacionados con la dosis fueron observados en menos del uno por ciento de los pacientes. Rara vez, la erupción cutánea fue reportada, aunque la incidencia en estudios clínicos controlados fue menor a la del placebo.

En estos estudios clínicos doble ciego controlados para hipertensión esencial, las siguientes experiencias adversas reportadas con losartán ocurrieron en ≥ 1 por ciento de pacientes, independiente de la relación del medicamento:

	Losartán (n=2085)	Placebo (n=535)
<i>Cuerpo como un todo</i>		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor de pecho	1.1	2.6
Edema/hinchazón	1.7	1.9
<i>Cardiovascular</i>		
Palpitación	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
<i>Digestivo</i>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Nauseas	1.8	2.8
<i>Musculoesquelético</i>		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
<i>Nervioso/Psiquiátrico</i>		
Mareo	4.1	2.4
Dolor de cabeza	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
<i>Respiratorio</i>		
Tos	3.1	2.6
Congestión nasal	1.3	1.1
Faringitis	1.5	2.6
Trastorno sinusal	1.0	1.3
Infección respiratoria Superior	6.5	5.6

Losartán fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Los efectos secundarios más comunes relacionados con el medicamento fueron mareo, astenia/fatiga, y vértigo.

En ese estudio, entre pacientes sin diabetes al inicio, se observó una incidencia menor de nuevo inicio de diabetes mellitus con losartán comparado con atenolol (242 pacientes versus 320 pacientes, respectivamente, $p < 0.001$). Debido a que no hubo un grupo placebo incluido en el estudio, no se conoce si esto representa un efecto benéfico del losartán o un efecto adverso del atenolol.

Losartán fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Los efectos secundarios más comunes relacionados con el medicamento fueron astenia/fatiga, mareo, hipotensión e hipercalemia (ver PRECAUCIONES, Hipotensión y Desequilibrio Electrolítico/de Líquidos).

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en la experiencia postmercadeo:

Hipersensibilidad: Reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo inflamación de la laringe y glotis causando obstrucción de las vías aéreas y/o inflamación de la cara, labios, faringe y/o lengua han sido reportadas rara vez en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema previamente con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA, Vasculitis, incluyendo púrpura de Henoch-Schoenlein, ha sido reportada rara vez.

Gastrointestinal: Hepatitis (reportada rara vez), anomalías de la función hepática, vómito.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Malestar.

Hematológicos: Anemia, trombocitopenia (reportados rara vez).

Musculo-esqueléticos: Mialgia, artralgia.

Sistema Nervioso/Psiquiátrico: Migraña, disgeusia.

Sistema reproductivo y trastornos del seno: Disfunción eréctil/impotencia.

Respiratorio: Tos.

Piel: Urticaria, prurito, eritrodermia, fotosensibilidad.

Besilato de amlodipino

Debido a que los estudios clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de un medicamento no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

El besilato de amlodipino ha sido evaluado para seguridad en más de 11.000 pacientes en estudios clínicos mundiales. En general, el tratamiento con besilato de amlodipino fue bien tolerado en dosis hasta de 10 mg diarios. La mayoría de las reacciones adversas reportadas con besilato de amlodipino fueron leves o moderadas en severidad. En estudios clínicos controlados directamente comparando el besilato de amlodipino (N=1730) en dosis hasta 10 mg con placebo (N=1250), la discontinuación del besilato de amlodipino debido a las reacciones adversas fue requerida en sólo aproximadamente el 1.5% de los pacientes y fue significativamente diferente del placebo (aproximadamente 1%). Los efectos secundarios más comunes son dolores de cabeza y edema. La incidencia (%) de efectos secundarios que ocurrieron en una manera relacionada con la dosis son los siguientes:

Evento Adverso	2.5 mg	5.0 mg	10.0 mg	Placebo
	N=275	N=296	N=268	N=520
Edema	1.8	3.0	10.8	0.6
Mareo	1.1	3.4	3.4	1.5
Enrojecimiento	0.7	1.4	2.6	0.0
Palpitación	0.7	1.4	4.5	0.6

Otras experiencias adversas que no estuvieron relacionadas claramente, pero fueron reportadas con una incidencia mayor al 1.0% en estudios clínicos controlados con placebo incluyen las siguientes:

Estudios Clínicos Controlados con Placebo		
	Besilato de amlodipino (%)	Placebo (%)
	(N=1730)	(N=1250)
Dolor de cabeza	7.3	7.8
Fatiga	4.5	2.8
Nauseas	2.9	1.9
Dolor abdominal	1.6	0.3
Somnolencia	1.4	0.6

Para varias experiencias adversas que parecen estar relacionadas con el medicamento y la dosis, se observó una mayor incidencia en mujeres que en hombres asociadas con el tratamiento de besilato de amlodipino como se muestra en la siguiente tabla:

Evento Adverso	Besilato de amlodipino		Placebo	
	Hombres=%	Mujeres=%	Hombres =%	Mujeres =%
	(N=1218)	(N=512)	(N=914)	(N=336)
Edema	5.6	14.6	1.4	5.1
Enrojecimiento	1.5	4.5	0.3	0.9
Palpitaciones	1.4	3.3	0.9	0.9
Somnolencia	1.3	1.6	0.8	0.3

Los siguientes eventos ocurrieron en <1% pero >0.1% de los pacientes en estudios clínicos controlados o bajo condiciones de estudios abiertos o experiencia de mercadeo donde una relación causal es incierta; estos son enumerados para alertar al médico de una posible relación:

Cardiovascular: arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia, dolor de pecho, hipotensión, isquemia periférica, síncope, taquicardia, mareo postural, hipotensión postural, vasculitis.

Sistema Nervioso Central y Periférico: hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, temblor, vértigo.

Gastrointestinal: anorexia, estreñimiento, dispepsia¹, disfagia, diarrea, flatulencia, pancreatitis, vómito, hiperplasia gingival.

General: reacción alérgica, astenia¹, dolor de cabeza, sofocos, malestar, dolor, rigidez, aumento de peso, disminución de peso.

Sistema Musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres musculares¹, mialgia.

Psiquiátricos: disfunción sexual (masculina¹ y femenina), insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, ansiedad, despersonalización.

Sistema Respiratorio: disnea¹, epistaxis.

Piel y Faneras: angioedema, eritema multiforme, prurito¹, erupción cutánea¹, erupción eritematosa, erupción maculopapular.

Sentidos Especiales: visión anormal, conjuntivitis, diplopía, dolor de ojos, tinitos.

Sistema Urinario: frecuencia de micción, trastorno de orina, nocturia.

Sistema Nervioso Autónomo: boca reseca, sudoración aumentada.

Metabólico y Nutricional: hiperglucemia, sed.

Hematopoyético: leucopenia, purpura, trombocitopenia.

¹ Estos eventos ocurrieron en menos del 1% en estudios controlados con placebo, pero la incidencia de estos efectos secundarios fue entre el 1% y 2% en todos los estudios de dosis múltiples.

Los siguientes eventos ocurrieron en el <0.1% de los pacientes: insuficiencia cardíaca, irregularidad del pulso, extrasístoles, decoloración de la piel, urticaria, piel reseca, alopecia, dermatitis, debilidad muscular, contracciones, ataxia, hipertonía, migraña, piel fría y húmeda, apatía, agitación, amnesia, gastritis, apetito aumentado, heces líquidas, tos, rinitis, disuria, parosmia, alteración del gusto, acomodación visual anormal, y xeroftalmia.

Otras reacciones ocurrieron esporádicamente y no pueden ser distinguidas de los medicamentos o estados de enfermedades concurrentes tales como infarto de miocardio y angina.

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en la experiencia posmercado:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

El siguiente evento posmercado ha sido reportado con muy poca frecuencia donde una relación causal es incierta: ginecomastia. En la experiencia posmercado, la ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (consistente principalmente con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo bastante severa para requerir hospitalización, han sido reportados en asociación con el uso de besilato de amlodipino.

El besilato de amlodipino ha sido utilizado de forma segura en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva bien compensada, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, y perfiles lipídicos anormales.

XIa. Hallazgos de Pruebas de Laboratorio

COZAAR® XQ

Una frecuencia cardíaca más lenta fue observada en algunos pacientes 8 semanas después de la administración de losartán/amlodipino, pero el cambio en la frecuencia cardíaca no fue clínicamente significativo.

Se reportaron elevaciones séricas de la creatinina y de las enzimas hepáticas en algunos pacientes, pero el seguimiento específico de laboratorio no fue requerido.

Losartán

En estudios clínicos controlados para hipertensión esencial, cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar estuvieron asociados rara vez con la administración de COZAAR®. La hipercalemia (potasio sérico >5.5 mEq/L) ocurrió en el 1.5% de los pacientes en estudios clínicos de hipertensión. En un estudio realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, el 9.9% de los pacientes tratados con COZAAR® y 3.4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hipercalemia (ver PRECAUCIONES, Hipotensión y Desequilibrio Electrolítico/ de Líquidos). Elevaciones de la ALT ocurrieron rara vez y se resolvieron usualmente con la discontinuación de la terapia.

Amlodipino

La terapia con amlodipino no ha sido asociada con cambios clínicamente significativos en las pruebas de laboratorio de rutina. Ningún cambio clínicamente significativo fue observado en potasio sérico, glucosa sérica, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL, ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre, o creatinina.

XII. SOBREDOSIS

COZAAR® XQ

No hay datos disponibles con respecto a la sobredosis de COZAAR® XQ en humanos. La sobredosis en cada ingrediente de amlodipino y losartán son descritos.

Losartán

Datos limitados se encuentran disponibles con respecto a la sobredosis en humanos. La manifestación más probable de sobredosis sería la hipotensión y taquicardia; la bradicardia podría ocurrir por la estimulación parasimpática (vagal). Si la hipotensión sintomática ocurre, se debe instaurar tratamiento de soporte.

Ni el losartán ni el metabolito activo pueden ser retirados por hemodiálisis.

Amlodipino

Se podría esperar que la sobredosis cause una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. En humanos, la experiencia con la sobredosis intencional de amlodipino es limitada.

Dosis orales únicas de maleato de amlodipino equivalentes a 40 mg amlodipino/kg y 100 mg amlodipino/kg en ratones y ratas, respectivamente, causaron muertes. Dosis únicas de maleato de amlodipino equivalentes a 4 o más mg de amlodipino/kg o superiores en perros (11 o más veces la dosis humana máxima recomendada en una base de mg/m²) causaron una vasodilatación periférica marcada e hipotensión.

Si ocurre la sobredosis masiva, inicie el monitoreo cardiaco y respiratorio activo. Las mediciones frecuentes de la presión sanguínea son esenciales. Si llega a ocurrir la hipotensión, proporcione soporte cardiovascular incluyendo elevación de las extremidades y la administración enérgica de líquidos. Si la hipotensión continua sin respuesta a las medidas conservadoras considere la administración de un vasopresor (tal como fenilefrina) con atención al volumen circulante y volumen de orina. Debido a que el amlodipino se une altamente a proteínas, no es probable que la hemodiálisis sea de beneficio.

XIII. DISPONIBILIDAD

COZAAR® XQ 50mg/ 5 mg Registro Sanitario: INVIMA 2018M-0012788-R1

COZAAR® XQ 100mg/ 5mg Registro Sanitario: INVIMA 2020M-0013273-R1

Este documento fue revisado por última vez en Enero de 2023.