

### I. Denominación distintiva

COZAAR® XQ

### II. Denominación genérica

Losartán / Amlodipino

### III. Forma Farmacéutica y Formulación

COZAAR® XQ (losartán potásico/camsilato de amlodipino) es una combinación de un antagonista de receptores de angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) y un bloqueador de canales de calcio.

Comprimidos.

Fórmula (50 mg /5 mg)

Cada comprimido contiene:

Losartán Potásico	50 mg
Camsilato de Amlodipino equivalente a de amlodipino	5 mg
Excipiente cbp	1 comprimido

Fórmula (100 mg /5 mg)

Cada comprimido contiene:

Losartán Potásico	100 mg
Camsilato de Amlodipino equivalente a de amlodipino	5 mg
Excipiente cbp	1 comprimido

#### Ingredientes inactivos

Cada comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: hidroxitolueno butilado, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, D-manitol, povidona, crospovidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de titanio y talco.

COZAAR XQ tabletas de 5/100 mg también contienen óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

### IV. Indicaciones Terapéuticas

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

COZAAR XQ puede emplearse en pacientes cuya presión arterial no esté bien controlada con la monoterapia con cualquiera de los dos fármacos.

#### V. Farmacocinética y Farmacodinamia

##### Mecanismo de acción

###### COZAAR XQ

COZAAR XQ combina dos fármacos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control de la presión arterial en pacientes hipertensos: losartán potásico, un bloqueador de los receptores de angiotensina II, y amlodipino, un bloqueador de los canales del calcio. Losartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II, al impedir selectivamente la unión de la angiotensina II al receptor AT<sub>1</sub> en muchos tejidos. Amlodipino es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular, lo que ocasiona una reducción en la resistencia vascular periférica y una disminución de la presión arterial.

###### Losartán

La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la hormona activa primaria del sistema renina-angiotensina y un determinante fundamental en la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT<sub>1</sub> que se encuentra en muchos tejidos (por ej., músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) y desencadena varios efectos biológicos importantes, entre ellos vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de células de músculo liso. Se ha identificado un segundo receptor de la angiotensina II, conocido como el receptor subtipo AT<sub>2</sub>, pero no desempeña una función conocida en la homeostasis cardiovascular.

Losartán es un potente compuesto sintético, con actividad por vía oral. Como revelan los bioensayos farmacológicos y de unión, se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub>. *In vitro* e *in vivo*, tanto losartán como su metabolito ácido carboxílico farmacológicamente activo (E-3174) bloquean todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II, independientemente de su fuente o vía de síntesis. A diferencia de algunos péptidos antagonistas de la angiotensina II, losartán no tiene efecto agonista.

Losartán se une selectivamente al receptor AT<sub>1</sub> y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Más aún, losartán no inhibe la ECA (cininasa II), que es la enzima que degrada la bradisinina. Por tal razón, los efectos que no se relacionan directamente con el bloqueo del receptor AT<sub>1</sub>, tales como la potenciación de los efectos mediados por la bradisinina o la generación de edema (losartán 1.7%, placebo 1.9%), no están asociados con losartán.

###### Amlodipino

Amlodipino es una dihidropiridina antagonista del calcio (antagonista de los iones de calcio o bloqueador de los canales lentos) que inhibe la entrada de iones de calcio a las células del músculo liso vascular y músculo cardíaco a través de la membrana. Algunos datos experimentales sugieren que amlodipino se

une a los sitios receptores tanto para dihidropiridinas como para otros compuestos. Los procesos contráctiles del músculo cardiaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares al interior de estas células a través de canales específicos para el calcio. Amlodipino inhibe selectivamente la entrada de iones de calcio, con un mayor efecto sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardiaco.

Pueden detectarse efectos inotrópicos negativos *in vitro*, pero dichos efectos no se han observado en animales intactos con las dosis terapéuticas. Amlodipino no afecta las concentraciones séricas de calcio. Dentro del rango fisiológico de pH, amlodipino es un compuesto ionizado ( $pK_a=8.6$ ), y su interacción cinética con el receptor del canal del calcio se caracteriza por una tasa gradual de asociación y disociación con el sitio de unión del receptor, lo que da como resultado una aparición gradual de su efecto.

Amlodipino es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular, lo que ocasiona reducción en la resistencia vascular periférica y disminución de la presión arterial.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

#### *Losartán*

Después de su administración por vía oral, losartán se absorbe bien y sufre metabolismo de primer paso, que da origen a un metabolito ácido carboxílico activo y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente 33%. Losartán alcanza concentraciones máximas promedio en 1 hora y su metabolito activo las alcanza en 3 a 4 horas. Cuando losartán se administró con una comida estándar, no hubo efecto clínicamente significativo sobre sus concentraciones plasmáticas.

#### *Amlodipino*

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 6 y 12 horas. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta oscila entre 64 y 90%. La presencia de alimentos no altera la biodisponibilidad de amlodipino.

### Distribución

#### *Losartán*

Tanto losartán como su metabolito activo se unen 99% o más a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que losartán atraviesa muy poco o nada la barrera hematoencefálica.

#### *Amlodipino*

Los estudios *ex vivo* han demostrado que aproximadamente 93% del fármaco circulante se une a las proteínas plasmáticas en los pacientes hipertensos.

### Metabolismo

#### *Losartán*

Cerca de 14% de una dosis de losartán administrada por vía intravenosa u oral se convierte en su metabolito activo. Después de la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con <sup>14</sup>C, la radiactividad circulante en el plasma se atribuye principalmente al losartán y a su metabolito activo. En cerca de 1% de los individuos estudiados se observó conversión mínima de losartán a su metabolito activo.

Además del metabolito activo se forman varios metabolitos inactivos, entre ellos dos metabolitos principales formados por hidroxilación de la cadena lateral butílica y un metabolito menor, un glucurónido N-2 tetrazol.

#### *Amlodipino*

Amlodipino se convierte en gran medida (cerca de 90%) en metabolitos inactivos mediante metabolismo hepático; 10% del compuesto original y 60% de los metabolitos se excretan en la orina.

### Eliminación

#### *Losartán*

La depuración plasmática de losartán y de su metabolito activo es de alrededor de 600 y 50 mL/min, respectivamente. La depuración renal de losartán y de su metabolito activo es cercana a 74 y 26 mL/min, respectivamente. Cuando se administra losartán por vía oral, alrededor de 4% de la dosis se elimina sin cambios en la orina y aproximadamente 6% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo descienden poli-exponencialmente, con una vida media terminal de alrededor de 2 horas y de 6 a 9 horas, respectivamente. Durante la administración de una dosis de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Tanto la excreción biliar como la urinaria contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolitos. Después de la administración de una dosis oral de losartán marcado con <sup>14</sup>C en seres humanos, cerca de 35% de la radiactividad se recupera en la orina y 58% en las heces. Después de la administración de una

dosis intravenosa de losartán marcado con  $^{14}\text{C}$  en seres humanos, cerca de 43% de la radiactividad se recupera en la orina y 50% en las heces.

#### *Amlodipino*

La eliminación del plasma es bifásica, con una vida media terminal de eliminación de entre 30 y 50 horas. Las concentraciones de amlodipino en estado estable se alcanzan después de 7 a 8 días consecutivos de administración diaria.

#### **Características en los pacientes**

##### *COZAAR XQ*

COZAAR XQ no se ha estudiado en poblaciones especiales, debido a la naturaleza bien conocida de losartán y de amlodipino. Se recomienda tener precaución al administrar losartán en pacientes con insuficiencia renal y hepática; está contraindicada su administración durante la lactancia. No se han llevado a cabo estudios formales en personas de edad avanzada ni en niños. Se recomienda tener precaución al administrar amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática; amlodipino está contraindicado en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable y durante el embarazo y la lactancia.

##### *Losartán*

Las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo observadas en hombres hipertensos de edad avanzada no difieren significativamente de las observadas en hombres hipertensos jóvenes.

Las concentraciones plasmáticas de losartán fueron hasta dos veces más altas en mujeres hipertensas en comparación con hombres hipertensos. Las concentraciones del metabolito activo no fueron diferentes en hombres y en mujeres. Se considera que esta aparente diferencia farmacocinética no tiene importancia clínica.

Tras la administración oral en pacientes con cirrosis hepática alcohólica leve o moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo fueron, respectivamente, 5 y 1.7 veces mayores que las observadas en hombres jóvenes voluntarios.

Las concentraciones plasmáticas de losartán no se alteran en los pacientes con depuración de creatinina superior a 10 mL/min. En comparación con los pacientes con función renal normal, el área bajo la curva (ABC) de losartán es aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes sometidos a hemodiálisis. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo no se alteran en los pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis. Ni losartán ni su metabolito activo se eliminan por hemodiálisis.

#### *Amlodipino*

La insuficiencia renal no influye significativamente en la farmacocinética del amlodipino. Por tal razón, los pacientes con insuficiencia renal pueden recibir la dosis inicial habitual.

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia hepática tienen una menor depuración de amlodipino, con un incremento resultante de aproximadamente 40 a 60% en el ABC, por lo cual pueden requerir una dosis inicial menor. Se observó un incremento similar en el ABC en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada a grave.

Sesenta y dos pacientes hipertensos de 6 a 17 años de edad recibieron dosis de amlodipino entre 1.25 y 20 mg. La depuración y el volumen de distribución ajustados según el peso fueron similares a los observados en los adultos.

#### **FARMACODINAMIA**

##### *COZAAR XQ*

COZAAR XQ ha demostrado ser eficaz para reducir la presión arterial. Tanto losartán como amlodipino disminuyen la presión arterial al reducir la resistencia periférica. El bloqueo de la entrada de calcio y la reducción de la vasoconstricción causada por la angiotensina II son mecanismos complementarios.

##### *Losartán*

Losartán inhibe las respuestas presoras sistólica y diastólica a las infusiones de angiotensina II. En el punto máximo, 100 mg de losartán potásico inhiben estas respuestas aproximadamente 85%; 24 horas después de la administración de una o de varias dosis, la inhibición es de entre 26 y 39%.

Durante la administración de losartán, la eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina aumenta la actividad plasmática de renina. Los incrementos de la actividad plasmática de renina originan aumentos en la angiotensina II en el plasma. Durante el tratamiento crónico (6 semanas) de pacientes hipertensos con 100 mg/día de losartán, se observaron incrementos de aproximadamente 2 a 3 veces en la angiotensina II plasmática al momento de las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco. En algunos pacientes se observaron incrementos mayores, en particular durante el tratamiento a corto plazo (2 semanas). Sin embargo, la actividad antihipertensiva y la supresión de las concentraciones plasmáticas de aldosterona fueron evidentes a las 2 y 6 semanas, lo cual indica un bloqueo efectivo de los receptores de angiotensina II. Después de suspender losartán, la actividad de renina y las concentraciones de angiotensina II en el plasma decrecieron hasta niveles previos al tratamiento en el curso de tres días.

Como losartán es un antagonista del receptor tipo AT<sub>1</sub> de la angiotensina II, no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradisinina. En un estudio que comparó los efectos de 20 mg y 100 mg de

## Información para Prescribir Amplia

### COZAAR® XQ

[Losartán potásico / Camsilato de amlodipino]

Versión: S-WPC-MK0954F-T-032018

Tracer Number: MK0954F-MEX-2018-017386

---

Losartán potásico y de un inhibidor de la ECA sobre las respuestas a la angiotensina I, la angiotensina II y la bradicinina, se demostró que losartán bloqueó las respuestas a la angiotensina I y a la angiotensina II sin afectar las respuestas a la bradicinina. Este hallazgo concuerda con el mecanismo de acción específico de losartán. En cambio, se demostró que el inhibidor de la ECA bloqueó las respuestas a la angiotensina I e intensificó las respuestas a la bradicinina sin alterar la respuesta a la angiotensina II, lo que constituye una distinción farmacodinámica entre losartán e inhibidores de la ECA.

Las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo y el efecto antihipertensivo de losartán aumentan al incrementar las dosis. Ya que tanto losartán como su metabolito activo son antagonistas de los receptores de angiotensina II, ambos contribuyen al efecto antihipertensivo.

En un estudio de dosis única en hombres sanos, la administración de 100 mg de losartán potásico, en condiciones de dietas altas y bajas en sal, no alteró la tasa de filtración glomerular, el flujo plasmático renal efectivo ni la fracción de filtración. Losartán tuvo un efecto natriurético que fue más pronunciado con la dieta baja en sal y no pareció relacionarse con la inhibición de la reabsorción proximal temprana de sodio. Losartán también ocasionó un aumento pasajero en la excreción urinaria de ácido úrico.

En pacientes hipertensos no diabéticos con proteinuria ( $\geq 2$  g/24 horas) tratados durante 8 semanas, la administración de 50 mg de losartán potásico incrementados hasta 100 mg redujo significativamente la proteinuria en 42%. La excreción fraccionada de albúmina e IgG también se redujo de manera significativa. En estos pacientes, losartán mantuvo la tasa de filtración glomerular y redujo la fracción de filtración.

En mujeres hipertensas post-menopáusicas tratadas durante 4 semanas, losartán potásico 50 mg no afectó los niveles renales ni sistémicos de prostaglandinas.

Losartán no tiene efecto alguno sobre los reflejos autonómicos, ni tiene efecto sostenido sobre la noradrenalina plasmática.

Losartán potásico, administrado en dosis de hasta 150 mg una vez al día, no ocasionó cambios clínicamente importantes de triglicéridos en ayuno, colesterol total ni colesterol de HDL en pacientes con hipertensión. Las mismas dosis no afectaron los niveles de glucosa en ayuno.

En general, losartán ocasionó una reducción en el ácido úrico sérico (por lo general  $< 0.4$  mg/dL), que persistió con el tratamiento crónico. En los estudios clínicos controlados en pacientes hipertensos, ningún paciente abandonó el tratamiento por aumentos en la creatinina o potasio séricos.

En un estudio de 12 semanas, de diseño paralelo, en pacientes con insuficiencia del ventrículo izquierdo (clases funcionales II-IV de la *New York Heart Association*), la mayoría de los cuales recibían diuréticos, digitálicos o ambos, se comparó losartán potásico administrado una vez al día en dosis de 2.5, 10, 25 y 50 mg con placebo. Las dosis de 25 mg y 50 mg produjeron efectos hemodinámicos y neurohormonales positivos, que se mantuvieron a lo largo de todo el estudio. Las respuestas hemodinámicas se caracterizaron por un aumento en el índice cardiaco y reducciones en: presión capilar pulmonar en cuña, resistencia vascular sistémica, presión arterial sistémica promedio y frecuencia cardiaca. En estos pacientes con insuficiencia cardiaca, la aparición de hipotensión se relacionó con la dosis. Los resultados neurohormonales se caracterizaron por reducción en los niveles circulantes de aldosterona y noradrenalina.

#### *Amlodipino*

Efectos hemodinámicos: Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce vasodilatación que ocasiona reducción en las presiones arteriales supina y de pie. Estas reducciones en la presión arterial no se acompañan de un cambio significativo en la frecuencia cardiaca ni en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración a largo plazo. Aunque la administración intravenosa aguda de amlodipino reduce la presión arterial y aumenta la frecuencia cardiaca en los estudios hemodinámicos de pacientes con angina estable crónica, la administración oral a largo plazo de amlodipino en estudios clínicos no produjo cambios clínicamente significativos en la frecuencia cardiaca ni en las presiones arteriales en pacientes normotensos con angina.

Con la administración a largo plazo una vez al día, la eficacia antihipertensiva se mantiene durante un mínimo de 24 horas. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con los efectos, tanto en pacientes jóvenes como los de edad avanzada. La magnitud de la reducción en la presión arterial con amlodipino también se correlaciona con la magnitud del aumento previo al tratamiento; así pues, los pacientes con hipertensión moderada (presión diastólica de 105 a 144 mmHg) tuvieron una respuesta cerca de 50% mayor que los pacientes con hipertensión leve (presión diastólica de 90 a 104 mmHg). Las personas normotensas no experimentaron cambios clínicamente significativos en la presión arterial (+1/-2 mmHg).

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino redujeron la resistencia vascular renal y aumentaron la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo, sin afectar la fracción de filtración ni la proteinuria.

Al igual que con otros bloqueadores de canales del calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardiaca en reposo y durante el ejercicio (o la caminata) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipino por lo general han mostrado un incremento pequeño en el índice cardiaco, sin influencia notable sobre (dP/dt) o sobre la presión o el volumen en el ventrículo izquierdo al final de la diástole. En los estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo

cuando se administró en el rango de las dosis terapéuticas en animales intactos y en seres humanos, aun cuando se co-administró con bloqueadores beta en seres humanos. Sin embargo, se han observado hallazgos similares en pacientes sanos o con insuficiencia cardiaca compensada al administrarles fármacos que tienen efectos inotrópicos negativos significativos.

Efectos electrofisiológicos: Amlodipino no cambia la función del nodo sinoauricular ni la conducción auriculo-ventricular en los animales intactos o el ser humano. En pacientes con angina estable crónica, la administración intravenosa de 10 mg no alteró significativamente la conducción A-H (aurícula-haz de His), la conducción H-V (haz de His-ventrículo) ni la recuperación del nodo sinusal después de la estimulación. Se obtuvieron resultados similares en pacientes que recibieron amlodipino y bloqueadores beta de manera concomitante. En los estudios clínicos en los que se administró amlodipino combinado con bloqueadores beta a pacientes con hipertensión o con angina, no se observaron efectos adversos en los parámetros electrocardiográficos. En estudios clínicos en pacientes con angina únicamente, el tratamiento con amlodipino no alteró los intervalos electrocardiográficos ni produjo grados mayores de bloqueo auriculo-ventricular.

#### VI. Contraindicaciones

COZAAR XQ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente del producto.

COZAAR XQ no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO)

#### VII. Precauciones Generales

##### COZAAR XQ

##### Hipotensión

En pacientes con bajo volumen intravascular (por ej., pacientes tratados con diuréticos en dosis altas) o con estenosis aórtica grave, puede haber hipotensión sintomática. Debe corregirse la disminución del volumen intravascular antes de administrar COZAAR XQ, o debe usarse una dosis inicial más baja (véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Debido al inicio gradual de su efecto, es poco probable que se presente hipotensión aguda.

##### Insuficiencia hepática

Con base en los datos farmacocinéticos que demuestran concentraciones plasmáticas significativamente elevadas de losartán en pacientes cirróticos, debe considerarse una dosis más baja de losartán en los pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática (véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

## Información para Prescribir Amplia

### COZAAR® XQ

[Losartán potásico / Camsilato de amlodipino]

Versión: S-WPC-MK0954F-T-032018

Tracer Number: MK0954F-MEX-2018-017386

---

Ya que amlodipino se metaboliza ampliamente por el hígado y a que la vida media de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) es de 56 horas en pacientes con insuficiencia hepática, debe aumentarse la dosis lentamente cuando se administre amlodipino a los pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Losartán*

##### Toxicidad Fetal

El uso de fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres de gestación reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede asociarse con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los efectos neonatales adversos potenciales se encuentran hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecte la gestación, suspender COZAAR XQ tan pronto como sea posible. Ver VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Hipersensibilidad: Angioedema (Véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

##### Desequilibrio hidroelectrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con insuficiencia renal, diabéticos o no, por lo que es necesario tenerlos en cuenta. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, la incidencia de hiperkalemia fue más alta en el grupo tratado con losartán en comparación con placebo; sin embargo, pocos pacientes suspendieron el tratamiento por hiperkalemia (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS y XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO).

**El uso concomitante de otros medicamentos que puedan incrementar el potasio sérico puede producir hiperkalemia (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).**

##### Insuficiencia renal

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

Otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un solo riñón. Se han descrito efectos similares con losartán; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

#### *Amlodipino*

##### Mayor frecuencia de angina o infarto del miocardio

Después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipino, pueden presentarse agravamiento de la angina de pecho e infarto agudo del miocardio, en particular en pacientes con enfermedad obstructiva grave de las arterias coronarias.

#### **USO PEDIÁTRICO**

Neonatos con antecedentes de exposición *in utero* a COZAAR XQ:

Si ocurre oliguria o hipotensión, dirigir la atención a respaldar la presión sanguínea y la perfusión renal. Pueden requerirse exanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal trastornada.

Ya que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de COZAAR XQ en personas de 18 años y menores, no se recomienda la administración de COZAAR XQ en personas de estas edades.

#### **USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

En los estudios clínicos, no hubo diferencia relacionada con la edad en la eficacia o la seguridad del losartán. Debido a una menor eliminación del amlodipino en las personas de edad avanzada, con el resultante aumento en el ABC de aproximadamente 40 a 60%, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse con una dosis de 2.5 mg al día. Ya que no está disponible la dosis de 2.5 mg de amlodipino con COZAAR XQ, esta dosis debe administrarse mediante monoterapia con amlodipino.

### **VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia**

#### **EMBARAZO**

**Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar lesiones e incluso la muerte al feto. En cuanto se detecte la gestación debe suspenderse la administración de COZAAR XQ tan pronto como sea posible.**

Aunque no hay experiencia con el uso de COZAAR XQ en mujeres embarazadas, los estudios de losartán potásico en animales han demostrado lesiones y muerte fetales y neonatales, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En los seres humanos, la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, empieza en el segundo semestre; por tal razón, el riesgo para el feto aumenta si se administra COZAAR XQ durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo.

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de gestación reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. El

oligohidramnios resultante se puede asociar con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los efectos neonatales adversos potenciales se encuentran hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecte la gestación, suspender COZAAR XQ tan pronto como sea posible.

Por lo general, estos resultados adversos se asocian con el uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre de gestación. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan las anomalías fetales después de exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. Es importante el manejo apropiado de la hipertensión materna durante la gestación para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso poco común en que no exista alternativa apropiada para la terapia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, notificar a la madre del riesgo potencial para el feto. Llevar a cabo ultrasonidos seriales para valorar el medio ambiente intraamniótico. Si se observa oligohidramnios, suspender COZAAR XQ, a menos que se considere que salva la vida de la madre. Puede ser apropiado hacer pruebas fetales, basadas en la semana de gestación. Sin embargo, pacientes y médicos deben ser conscientes de que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto tiene lesiones irreversibles. Observar con cuidado a neonatos con antecedentes de exposición *in utero* a COZAAR XQ para hipotensión, oliguria e hiperkalemia.

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

#### LACTANCIA

Se desconoce si losartán o amlodipino se excretan en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna, y debido al riesgo de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o no se administra el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

#### IX. Reacciones Secundarias y Adversas

##### COZAAR XQ

La seguridad de COZAAR XQ se evaluó en 325 pacientes tratados con la combinación de losartán/amlodipino de una base de 646 pacientes con hipertensión esencial de tres estudios clínicos (estudio 201, estudio 301 y estudio 302) durante 8 semanas. Las reacciones adversas se clasificaron bajo categorías de frecuencia usando la siguiente convención: muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ).

## Información para Prescribir Amplia

### COZAAR® XQ

[Losartán potásico / Camsilato de amlodipino]

Versión: S-WPC-MK0954F-T-032018

Tracer Number: MK0954F-MEX-2018-017386

**Tabla 1. Eventos adversos relacionados con el tratamiento\***

Aparato o sistema	Frecuencia	Evento adverso
Trastornos del sistema nervioso	Comunes	Mareo, cefalea
	Poco común	Somnolencia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco comunes	Astenia, molestia en el pecho, dolor torácico, saciedad temprana, edema periférico, edema con fóvea
Trastornos gastrointestinales	Poco comunes	Malestar abdominal, dispepsia, náusea, esofagitis por reflujo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco comunes	Prurito (generalizado), urticaria (generalizada)
Trastornos cardiacos	Poco común	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Poco comunes	Rubefacción, hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco común	Disnea
Trastornos de los órganos de los sentidos	Poco común	Vértigo
Trastornos renales y urinarios	Poco común	Polaquiuria

\*Los investigadores consideraron las reacciones adversas definitiva, probable o posiblemente relacionadas con el fármaco o con una relación incierta.

#### Información adicional para cada ingrediente activo

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con los componentes de COZAAR XQ.

#### *Losartán*

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Losartán ha demostrado ser generalmente bien tolerado en estudios clínicos controlados en hipertensión; los efectos secundarios por lo común han sido leves y de naturaleza pasajera, y no han requerido suspender el tratamiento. La incidencia general de efectos secundarios reportados con losartán fue comparable a placebo.

## Información para Prescribir Amplia

### COZAAR® XQ

[Losartán potásico / Camsilato de amlodipino]

Versión: S-WPC-MK0954F-T-032018

Tracer Number: MK0954F-MEX-2018-017386

En los estudios clínicos controlados en hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto secundario reportado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que con placebo en 1% o más de los pacientes tratados con losartán. Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos de 1% de los pacientes. En raros casos se ha reportado erupción cutánea, aunque la incidencia en los estudios clínicos controlados fue menor que con placebo.

En estos estudios clínicos controlados doble ciego en hipertensión esencial se presentaron los siguientes eventos adversos reportados con losartán en  $\geq 1\%$  de los pacientes, independientemente de su relación con el medicamento:

	<b>Losartán (n=2,085)</b>	<b>Placebo (n=535)</b>
<i>Organismo completo</i>		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor torácico	1.1	2.6
Edema/hinchazón	1.7	1.9
<i>Cardiovascular</i>		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
<i>Digestivo</i>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náusea	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
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
<i>Respiratorios</i>		
Tos	3.1	2.6
Congestión nasal	1.3	1.1
Faringitis	1.5	2.6
Trastorno de los senos paranasales	1.0	1.3
Infección de las vías respiratorias altas	6.5	5.6

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

En dicho estudio, en los pacientes que no eran diabéticos al inicio, hubo una menor incidencia de diabetes mellitus de nueva aparición con losartán en comparación con atenolol (242 pacientes vs. 320 pacientes,  $p < 0.001$ ). Debido a que el estudio no incluyó un grupo con placebo, se desconoce si este hallazgo representa un efecto benéfico de losartán o un efecto adverso de atenolol.

Losartán fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes con diabetes tipo 2 que tenían proteinuria. Los efectos secundarios más comunes relacionados con el medicamento fueron astenia/fatiga, mareo, hipotensión e hiperkalemia (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, *Hipotensión y Desequilibrio hidroelectrolítico*).

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado después de la comercialización:

*Hipersensibilidad*: reacciones anafilácticas; en pacientes tratados con losartán se ha reportado en raros casos angioedema, incluyendo edema de la laringe y de la glotis que ocasionó obstrucción de la vía aérea, y simultáneamente o por separado edema de cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes ya habían experimentado angioedema con otros fármacos, incluidos inhibidores de la ECA. Se ha reportado en raros casos vasculitis, incluyendo púrpura de Henoch-Schoenlein.

*Gastrointestinales*: hepatitis (**reportado raramente**), anormalidades de la función hepática, vómito.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración*: malestar general.

*Hematológicos*: anemia, trombocitopenia (**reportado raramente**).

*Musculoesqueléticos*: mialgia, artralgia.

*Del sistema nervioso/psiquiátricos*: migraña, disgeusia.

*Reproductivos y mamarios*: disfunción eréctil o impotencia.

*Respiratorios*: tos.

*Cutáneos*: urticaria, prurito, eritrodermia, fotosensibilidad.

#### *Besilato de amlodipino*

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

## Información para Prescribir Amplia

### COZAAR® XQ

[Losartán potásico / Camsilato de amlodipino]

Versión: S-WPC-MK0954F-T-032018

Tracer Number: MK0954F-MEX-2018-017386

El besilato de amlodipino se ha evaluado en cuanto a su seguridad en más de 11,000 pacientes, en estudios en todo el mundo. En general, el tratamiento con besilato de amlodipino fue bien tolerado en dosis de hasta 10 mg al día. La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con besilato de amlodipino fueron de intensidad leve o moderada. En los estudios clínicos controlados que compararon directamente besilato de amlodipino (N=1,730) en dosis de hasta 10 mg contra placebo (N=1,250), solo se requirió suspender el besilato de amlodipino debido a reacciones adversas en cerca de 1.5% de los pacientes, y no fue significativamente diferente respecto a placebo (cerca de 1%). Los efectos secundarios más comunes son cefalea y edema. La incidencia (%) de efectos secundarios que se presentaron en relación con la dosis fue:

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
Rubefacción	0.7	1.4	2.6	0.0
Palpitaciones	0.7	1.4	4.5	0.6

Otras reacciones adversas que no se relacionaron claramente con la dosis pero que se reportaron con una incidencia mayor de 1.0% en estudios clínicos controlados con placebo fueron:

Estudios controlados con placebo		
	Besilato de amlodipino (%)	Placebo (%)
	(N=1,730)	(N=1,250)
Cefalea	7.3	7.8
Fatiga	4.5	2.8
Náusea	2.9	1.9
Dolor abdominal	1.6	0.3
Somnolencia	1.4	0.6

En cuanto a varias experiencias adversas que parecen relacionadas con el fármaco y con la dosis, hubo una mayor incidencia en mujeres que en hombres relacionada con el tratamiento con besilato de amlodipino, como se muestra en la tabla:

Evento adverso	Besilato de amlodipino		Placebo	
	Hombres (%)	Mujeres (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)

## Información para Prescribir Amplia

### COZAAR® XQ

[Losartán potásico / Camsilato de amlodipino]

Versión: S-WPC-MK0954F-T-032018

Tracer Number: MK0954F-MEX-2018-017386

	(N=1,218)	(N=512)	(N=914)	(N=336)
Edema	5.6	14.6	1.4	5.1
Rubefacción	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 se presentaron en menos de 1% pero en más de 0.1% de los pacientes en estudios clínicos controlados o en condiciones de estudios abiertos o experiencia en comercialización, donde es incierta una relación causal; se les menciona para advertir a los médicos sobre una posible relación:

*Cardiovasculares:* arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia, dolor torácico, hipotensión, isquemia periférica, síncope, taquicardia, mareo postural, hipotensión postural, vasculitis.

*Sistema nervioso central y periférico:* hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, temblor, vértigo.

*Gastrointestinales:* anorexia, estreñimiento, dispepsia<sup>1</sup>, disfagia, diarrea, flatulencia, pancreatitis, vómito, hiperplasia gingival.

*Generales:* reacción alérgica, astenia<sup>1</sup>, dolor de espalda, bochornos, malestar general, dolor, rigidez, aumento de peso, pérdida de peso.

*Musculoesqueléticos:* artralgia, artrosis, calambres<sup>1</sup>, mialgia.

*Psiquiátricos:* disfunción sexual (masculina<sup>1</sup> y femenina), insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, ansiedad, despersonalización.

*Respiratorios:* disnea<sup>1</sup>, epistaxis.

*Piel y anexos:* angioedema, eritema multiforme, prurito<sup>1</sup>, erupción cutánea<sup>1</sup>, erupción eritematosa, erupción maculopapulosa.

*Sentidos especiales:* visión anormal, conjuntivitis, diplopia, dolor ocular, acúfenos.

*Urinarios:* frecuencia urinaria, trastornos de la micción, nicturia.

*Sistema nervioso autónomo:* boca seca, hiperhidrosis.

*Metabólicos y nutricionales:* hiperglucemia, sed.

*Hematopoyéticos:* leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

Los siguientes eventos se presentaron en menos de 0.1% de los pacientes: insuficiencia cardíaca, pulso irregular, extrasístoles, decoloración de la piel, urticaria, piel seca, alopecia, dermatitis, debilidad muscular, fasciculaciones, ataxia, hipertensión, migraña, piel fría y pegajosa, apatía, agitación, amnesia,

<sup>1</sup>Estos eventos se presentaron con una frecuencia menor de 1% en los estudios controlados con placebo, pero su incidencia fue de entre 1 y 2% en todos los estudios de dosis múltiples.

gastritis, polifagia, heces blandas, tos, rinitis, disuria, poliuria, parosmia, disgeusia, trastornos de la acomodación visual y xeroftalmia.

Otras reacciones se presentaron esporádicamente y no se puede distinguir si se relacionan con el medicamento o con estados patológicos concurrentes, como infarto del miocardio y angina.

En la experiencia después de la comercialización se han reportado además las siguientes reacciones adversas:

Dado que estas reacciones fueron notificadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable, ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

El siguiente evento después de la comercialización se ha reportado de manera esporádica, y es incierto si hay una relación causal: ginecomastia. En la experiencia tras la comercialización, se han reportado ictericia y aumento de las enzimas hepáticas (por lo general compatibles con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo bastante graves para requerir hospitalización, asociadas con el uso de besilato de amlodipino.

Besilato de amlodipino se ha usado de manera inocua en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva bien compensada, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus y alteraciones de los lípidos.

## **X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género**

### *COZAAR XQ*

No se han llevado a cabo estudios de interacciones entre COZAAR XQ y otros medicamentos, aunque se han realizado estudios con losartán y amlodipino, sus componentes individuales, como se describe a continuación.

### *Losartán*

En estudios de farmacocinética clínica, no se han identificado interacciones medicamentosas de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol ni eritromicina. Se ha reportado que la rifampicina y el fluconazol disminuyen las concentraciones de metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de

potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos que pueden incrementar el potasio sérico (p. ej., medicamentos que contengan trimetoprima), puede ocasionar aumentos del potasio sérico.

Al igual que con otros fármacos que afectan la excreción de sodio, puede reducirse la excreción de litio. Por tal razón, si se co-administran sales de litio con antagonistas de los receptores de angiotensina II, deben vigilarse cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

Los anti-inflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2 (inhibidores de COX-2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. Por ello, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de receptores de angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede ser atenuado por los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2.

En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen disminución del volumen, incluyendo aquellos que reciben diuréticos) que están siendo tratados con anti-inflamatorios no esteroides, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2, la co-administración con antagonistas de receptores de angiotensina II o de inhibidores de la ECA puede resultar en un deterioro ulterior de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Por ello, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con función renal comprometida.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés) con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, síncope, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) comparado con la monoterapia. Vigilar de cerca la presión arterial, función renal y electrólitos en los pacientes con COZAAR XQ y otros agentes que afecten al RAAS. No co-administre aliskiren con COZAAR XQ en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskiren con COZAAR XQ en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular <60 mL/min).

#### *Amlodipino*

##### *Datos in vitro*

Los datos obtenidos *in vitro* indican que amlodipino no tiene efecto alguno sobre la unión de digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina a las proteínas plasmáticas humanas.

#### Cimetidina

La co-administración de amlodipino con cimetidina no alteró las propiedades farmacocinéticas del amlodipino.

#### Jugo de toronja

La co-administración de 240 ml de jugo de toronja con una sola dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo en las propiedades farmacocinéticas del amlodipino.

#### Antiácido de hidróxido de aluminio y magnesio

La coadministración de un antiácido de hidróxido de aluminio y magnesio con una sola dosis de amlodipino no tuvo efecto significativo en las propiedades farmacocinéticas del amlodipino.

#### Sildenafil

Una sola dosis de 100 mg de sildenafil en pacientes con hipertensión esencial no tuvo efecto alguno sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipino. Cuando se administraron amlodipino y sildenafil combinados, cada uno de ellos ejerció su efecto reductor de la presión arterial de manera independiente.

#### Atorvastatina

La co-administración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no cambió significativamente los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina en estado estable.

#### Digoxina

La co-administración de amlodipino con digoxina no modificó las concentraciones séricas de digoxina ni la eliminación renal de digoxina en voluntarios normales.

#### Etanol (alcohol)

La administración de una sola o de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino no tuvo efecto significativo en las propiedades farmacocinéticas del etanol.

#### Warfarina

La co-administración de amlodipino con warfarina no alteró el tiempo de protrombina.

#### Inhibidores de CYP3A4

La co-administración de dosis diarias de diltiazem 180 mg con amlodipino 5 mg en pacientes hipertensos de edad avanzada incrementó en 1.6 veces la exposición sistémica de amlodipino. En voluntarios sanos, la co-administración de eritromicina no cambió significativamente la exposición sistémica de amlodipino. Sin embargo, inhibidores potentes del CYP3A4 (p. Ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden incrementar en mayor grado las concentraciones plasmáticas de amlodipino. Deben ejercerse monitoreos para síntomas de hipotensión y edema cuando se co-administre amlodipino con inhibidores de CYP3A4.

#### Inductores de CYP3A4

No hay información disponible de los efectos cuantitativos de inductores de CYP3A4 sobre amlodipino. Los pacientes deben ser monitoreados respecto al efecto clínico adecuado cuando se co-administre amlodipino con inductores de CYP3A4.

Interacciones con análisis de laboratorio

No se conoce ninguna.

### **XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio**

#### *COZAAR XQ*

En algunos pacientes, se observó frecuencia cardíaca más lenta 8 semanas después de la administración de losartán/amlodipino, pero dicho cambio no fue clínicamente significativo.

En algunos pacientes se reportaron aumentos de los niveles de creatinina y de enzimas hepáticas en sangre, pero no se requiere vigilancia de laboratorio específica.

#### *Losartán*

En estudios clínicos controlados en hipertensión esencial, cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio convencionales rara vez se asociaron con la administración de COZAAR XQ. Se presentó hiperkalemia (potasio sérico >5.5 mEq/L) en 1.5% de los pacientes en los estudios clínicos sobre hipertensión. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 que tenían proteinuria, 9.9% de los pacientes tratados con COZAAR XQ y 3.4% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hiperkalemia (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, *Hipotensión* y *Desequilibrio hidroelectrolítico*). En raros casos se presentaron aumentos de ALT, que por lo general cedieron al suspender el tratamiento.

#### *Amlodipino*

El tratamiento con amlodipino no se ha asociado con cambios clínicamente significativos en los análisis de laboratorio convencionales. No se observaron cambios clínicamente relevantes en potasio sérico, glucosa sérica, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL, ácido úrico, nitrógeno ureico sanguíneo ni creatinina.

### **XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad**

#### ***Carcinogénesis***

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con COZAAR XQ.

#### *Losartán*

Losartán potásico no fue carcinogénico cuando se administró a las dosis máximas toleradas a ratas y ratones durante 105 y 92 semanas, respectivamente. Estas dosis máximas toleradas brindaron márgenes respectivos de exposición sistémica al losartán y su metabolito farmacológicamente activo de aproximadamente 270 y 150 veces en ratas y 45 y 27 veces en ratones por arriba de lo que se alcanza en los seres humanos tratados con 50 mg de losartán.

#### *Amlodipino*

Las ratas y los ratones tratados con maleato de amlodipino en la dieta hasta por dos años, en concentraciones calculadas para brindar niveles diarios de dosis de 0.5, 1.25 y 2.5 mg/kg/día de amlodipino, no mostraron evidencia de efectos carcinogénicos del fármaco. Para los ratones, la dosis en mg/m<sup>2</sup> fue similar a la dosis máxima recomendada para seres humanos, de 10 mg de amlodipino al día. Para las ratas, la dosis en mg/m<sup>2</sup> fue de aproximadamente el doble de la dosis máxima recomendada para seres humanos.

#### **Mutagénesis**

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad con COZAAR XQ.

#### *Losartán*

Losartán potásico fue negativo en los análisis de mutagénesis microbiana y en células V-79 de mamífero. Tampoco hubo evidencia de genotoxicidad directa en la elución alcalina *in vitro* y en los análisis de aberraciones cromosómicas *in vitro* en concentraciones cerca de 1,700 veces mayores que el máximo nivel plasmático que se logra en seres humanos con las dosis terapéuticas recomendadas. Asimismo, no se observó inducción de aberraciones cromosómicas en células de médula ósea de ratones macho o hembra después de la administración de dosis orales tóxicas de hasta 1,500 mg/kg (4,500 mg/m<sup>2</sup>) (750 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos). Además, el metabolito activo no dio pruebas de genotoxicidad en los análisis de mutagénesis microbiana, elución alcalina *in vitro* y de aberraciones cromosómicas *in vitro*.

#### *Amlodipino*

Los estudios de mutagenicidad realizados con maleato de amlodipino y camsilato de amlodipino no mostraron efectos del fármaco a nivel de genes ni de cromosomas.

#### **Reproducción**

No se han llevado a cabo estudios individuales con COZAAR XQ.

#### *Losartán*

La fertilidad y el desempeño reproductivo no fueron afectados en estudios con ratas macho y hembra que recibieron dosis de losartán potásico de hasta cerca de 150 y 300 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis ofrecen márgenes respectivos de exposición sistémica para losartán y su metabolito farmacológicamente activo de cerca de 150/125 veces en las ratas macho y de 300/170 veces en las ratas hembra por arriba de las que se alcanzan en los seres humanos con las dosis diarias recomendadas.

#### *Amlodipino*

No hubo efecto alguno sobre la fertilidad de ratas tratadas por vía oral con maleato de amlodipino (los machos durante 64 días y las hembras durante 14 días antes de aparearse) en dosis de hasta 10 mg/kg/día de amlodipino (8 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (Con base en un paciente con un peso de 50 kg) de 10 mg/día, en términos de mg/m<sup>2</sup>).

#### **Desarrollo**

No se han llevado a cabo estudios individuales con COZAAR XQ.

#### *Losartán*

Se ha demostrado que losartán potásico produce efectos adversos en fetos y neonatos de rata. Dichos efectos incluyen bajo peso corporal, mortalidad y toxicidad renal (aislados o combinados). Además, se ha demostrado que hay niveles significativos de losartán y de su metabolito activo en la leche de las ratas. Con base en evaluaciones farmacocinéticas, estos hallazgos se atribuyen a la exposición al fármaco en las fases finales de la gestación y durante la lactancia.

#### *Amlodipino*

No hubo datos de teratogenicidad u otros efectos tóxicos embrionarios o fetales cuando se trató a ratas y conejas preñadas con maleato de amlodipino por vía oral en dosis de hasta 10 mg/kg/día de amlodipino (respectivamente, cerca de 10 y 20 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos, de 10 mg de amlodipino, en mg/m<sup>2</sup>) durante sus respectivos periodos de organogénesis principal. (Cálculos basados en un paciente de 60 kg de peso). Sin embargo, el tamaño de las camadas se redujo significativamente (cerca de 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó significativamente (cerca de 5 veces) en las ratas que recibieron maleato de amlodipino en dosis equivalentes a 10 mg/kg/día de amlodipino durante 14 días antes de aparearse y a lo largo del apareamiento y la gestación. Se ha demostrado que el maleato de amlodipino en esta dosis prolonga tanto el periodo de gestación como la duración del parto en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse amlodipino durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

### **XIII. Dosis y Vía de Administración**

La dosis recomendada de COZAAR XQ es de un comprimido al día.

COZAAR XQ puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar COZAAR XQ con agua.

COZAAR XQ puede administrarse junto con otros antihipertensivos.

Losartán es un antihipertensivo eficaz en dosis de 50 a 100 mg una vez al día, mientras que amlodipino es eficaz como monoterapia en dosis de 5 a 10 mg. La dosis máxima recomendada de COZAAR XQ es de 100 mg/5 mg.

Un paciente cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con losartán solo o con amlodipino solo puede cambiarse al tratamiento combinado con COZAAR XQ.

COZAAR XQ 50 mg/5 mg puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con 50 mg de losartán o con 5 mg de amlodipino por sí solos.

COZAAR XQ 100 mg/5 mg puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con 100 mg de losartán o con COZAAR XQ 50 mg/ 5 mg.

Un paciente a quien se le administran losartán y amlodipino puede cambiarse a COZAAR XQ (combinación en dosis fija que contiene la misma dosis de cada componente) para mejorar el cumplimiento con el tratamiento.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (a saber, depuración de creatinina entre 20 y 50 mL/min). No se recomienda la administración de COZAAR XQ en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (a saber, depuración de creatinina <20 mL/min) o pacientes sometidos a diálisis.

#### Uso en pacientes con reducción del volumen intravascular

En los pacientes con disminución del volumen intravascular (por ej., pacientes tratados con diuréticos en dosis altas), es recomendable una dosis inicial de 25 mg de losartán una vez al día (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES). Ya que no está disponible la dosis de 25 mg de losartán con COZAAR XQ, esta dosis debe administrarse mediante monoterapia con losartán.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda administrar COZAAR XQ en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática en los que se requiera una dosis más baja de losartán (por ej., 25 mg una vez al día).

Uso en pacientes de edad avanzada

Debido a una menor eliminación en las personas de edad avanzada, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse con una dosis de 2.5 mg al día. Ya que no está disponible la dosis de 2.5 mg de amlodipino con COZAAR XQ, esta dosis debe administrarse mediante monoterapia con amlodipino.

Uso en niños y adolescentes

Ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia de COZAAR XQ en personas de 18 años y menores, no se recomienda la administración de COZAAR XQ en esos pacientes.

**XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental**

*COZAAR XQ*

No se cuenta con datos relacionados a la sobredosis de COZAAR XQ en seres humanos. A continuación, se describen los efectos de las sobredosis de amlodipino y losartán por separado.

*Losartán*

Hay pocos datos relativos a sobredosis de losartán en seres humanos. Las manifestaciones más probables de la sobredosis serían hipotensión y taquicardia; podría haber bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). En caso de presentarse hipotensión sintomática, debe instituirse tratamiento de sostén.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse mediante hemodiálisis.

*Amlodipino*

Puede esperarse que la sobredosis ocasione vasodilatación periférica excesiva, con hipotensión marcada y posiblemente taquicardia refleja. En los seres humanos, hay poca experiencia con sobredosis intencionales de amlodipino.

Las dosis orales únicas de maleato de amlodipino equivalentes a 40 mg/kg de amlodipino en ratones y a 100 mg/kg de amlodipino en ratas causaron la muerte. Las dosis orales únicas de maleato de amlodipino equivalentes a 4 mg/kg o más de amlodipino en perros (11 veces o más la dosis máxima recomendada para seres humanos en mg/m<sup>2</sup>) causaron una marcada vasodilatación periférica e hipotensión.

En caso de una sobredosis masiva, debe instituirse vigilancia cardiaca y respiratoria activas. Es indispensable medir la presión arterial con frecuencia. En caso de hipotensión, debe brindarse soporte cardiovascular, incluyendo elevación de las extremidades y administración juiciosa de líquidos. Si la hipotensión no respondiera a estas medidas conservadoras, debe considerarse la necesidad de administrar vasopresores (como la fenilefrina), con atención al volumen circulante y a la producción de orina. Como amlodipino se une en gran medida a proteínas, es probable que la hemodiálisis no sirva para eliminarla.

## Información para Prescribir Amplia

**COZAAR® XQ**

[Losartán potásico / Camsilato de amlodipino]

Versión: S-WPC-MK0954F-T-032018

Tracer Number: MK0954F-MEX-2018-017386

---

### XV. Presentación

Caja con 15 o 30 comprimidos de 50 mg de Losartán, 5 mg de Amlodipino

Caja con 15 o 30 comprimidos de 100 mg de Losartán, 5 mg de Amlodipino

### XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 25°C y en lugar seco.

### XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Consérvese la caja bien cerrada.

No se use durante el embarazo, ni en la lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpocmx@merck.com](mailto:dpocmx@merck.com)

Literatura exclusiva para Médicos.

### XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Deleg. Xochimilco, Ciudad de México, México.

### XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 237M2013 SSA IV

Número de Tracer: MK0954F-MEX-2018-017386