

COZAAR® AMLO 5 mg – 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(Amlodipino - Losartán potásico)

COZAAR® AMLO 5 mg – 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(Amlodipino - Losartán potásico)

I. CLASE TERAPÉUTICA

COZAAR AMLO (Camsilato de amlodipino - Losartán potásico) es una combinación de un bloqueador del canal de calcio y un receptor de la angiotensina II (tipo AT₁).

II. INDICACIONES

COZAAR AMLO (Camsilato de amlodipino - Losartán potásico) está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia y cuya terapia combinada es apropiada.

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos: La dosis recomendada de Cozaar Amlo es un comprimido recubierto al día (5 mg de Amlodipino y 50 mg a 100 mg de Losartán).

COZAAR AMLO puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar COZAAR AMLO con agua.

COZAAR AMLO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

Losartán es un tratamiento efectivo de la hipertensión en una dosis diaria de 50 mg a 100 mg mientras amlodipino es efectivo en dosis de 5 mg a 10 mg como monoterapia. La dosis máxima recomendada de COZAAR AMLO es de 5 mg - 100 mg.

Un paciente cuya presión arterial no se controla adecuadamente con losartán solo o con amlodipino solo podría cambiarse a la terapia de combinación con COZAAR AMLO

COZAAR AMLO 5 mg - 50 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con 5 mg de amlodipino o 50 mg losartán solo.

COZAAR AMLO 5 mg - 100 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con losartán 100 mg o COZAAR AMLO de 5 mg - 50 mg.

Un paciente coadministrado con losartán y amlodipino puede ser cambiado a COZAAR AMLO (combinación de dosis fija que contiene la misma dosis de cada ingrediente) para mejorar el cumplimiento.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, aclaramiento de creatinina 20-50 ml/min). Para los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (es decir, aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) o pacientes en diálisis, la administración de COZAAR AMLO no es recomendada.

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular

Para los pacientes con depleción de volumen intravascular (por ejemplo, los tratados con dosis altas de diuréticos), una dosis inicial de 25 mg de losartán una vez al día debería ser considerada (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Dado que una dosis de 25 mg de losartán no está disponible con COZAAR AMLO, esta dosis debe lograrse con la monoterapia con losartán.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En los casos en donde una dosis más baja de losartán (es decir, 25 mg una vez al día) es requerida para los pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, la administración de COZAAR AMLO no es recomendada.

Uso en ancianos

Debido a una disminución del aclaramiento en los ancianos, por lo general la terapia de amlodipino debería usualmente ser iniciada en 2.5 mg al día. Dado que una dosis de 2.5 mg de amlodipino no está disponible con COZAAR AMLO, esta dosis debe lograrse con la monoterapia de amlodipino.

Uso en adolescentes y niños

Dado que la seguridad y la eficacia de COZAAR AMLO en niños ≤ 18 años de edad no se ha establecido, la administración de COZAAR AMLO no está indicada.

IV. CONTRAINDICACIONES

COZAAR AMLO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

Está contraindicado en pacientes con colestasis biliar, aldosteronismo primario.

No se debe administrar durante el embarazo, o cuando se sospeche su existencia.

COZAAR AMLO no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes (ver INTERACCIONES).

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

COZAAR AMLO

Hipotensión

Después de recibir el tratamiento con el producto puede ocurrir hipotensión ortostática.

En los pacientes que están con depleción de volumen intravascular (por ejemplo, los tratados con dosis altas de diuréticos) o con estenosis aórtica severa, puede ocurrirle hipotensión sintomática. La depleción de volumen intravascular debe ser corregida antes de la administración de COZAAR AMLO, o una dosis inicial más baja debe ser utilizada (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Debido a la aparición gradual de la acción, la hipotensión aguda es poco probable.

Deterioro de la función hepática

Con base en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, una dosis más baja de losartán se debe considerar para los pacientes con historial de insuficiencia hepática (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a que el amlodipino es extensamente metabolizado por el hígado y la vida media de eliminación del plasma es de 56 horas ($t_{1/2}$) en pacientes con insuficiencia hepática, valore administrar lentamente amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se debe considerar una dosis menor del producto en aquellos pacientes con insuficiencia o alteraciones hepáticas moderadas o graves.

D-manitol

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia al D-manitol.

Este producto contiene D-manitol, adminístrese con precaución en pacientes diabéticos.

Losartán

Toxicidad Fetal

El uso de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede ser asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los potenciales efectos adversos neonatales se encuentran hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, descontinúe COZAAR AMLO tan pronto como sea posible. Ver EMBARAZO y CONTRAINDICACIONES. COZAAR AMLO no debe ser iniciado durante el embarazo. A menos que la continuación del tratamiento con COZAAR AMLO se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con COZAAR AMLO debe ser interrumpido inmediatamente, y si es apropiado, debe iniciar una terapia alternativa (ver EMBARAZO y CONTRAINDICACIONES).

Hipersensibilidad: Angioedema. (Ver EFECTOS ADVERSOS).

Desequilibrio Electrolitos/Líquidos

Deben realizarse niveles plasmáticos de carbonato de litio cuando se administre conjuntamente con este producto.

Se debe considerar una dosis menor del producto en pacientes con hiperpotasemia.

Deberá realizarse monitoreo frecuente de los niveles de potasio sérico a pacientes con tratamiento a base de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y otros productos que contengan potasio.

Los desequilibrios de electrolitos son comunes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deben ser tratados. En un estudio clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo placebo, sin embargo, pocos pacientes suspendieron el tratamiento debido a la hiperpotasemia (ver EFECTOS ADVERSOS y *Hallazgos de Pruebas de Laboratorio*).

Insuficiencia Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, los cambios en la función renal, incluyendo falla renal han sido reportados en individuos susceptibles, estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Amlodipino

El aumento de la Angina o Infarto de Miocardio

El empeoramiento de la angina e infarto agudo de miocardio se puede desarrollar después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipino, particularmente en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva.

VI. EMBARAZO

El uso de COZAAR AMLO no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). El uso de COZAAR AMLO está contraindicado durante el 2^{do} y 3^{er} trimestre del embarazo (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones y la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecta un embarazo, descontinúe COZAAR AMLO tan pronto como sea posible.

Aunque no hay experiencia con el uso de COZAAR AMLO en mujeres embarazadas, los estudios en animales con losartán potásico han demostrado daño y muerte fetal y neonatal, el mecanismo por el cual se cree ser farmacológicamente mediado es a través de los efectos en el sistema renina-angiotensina. En los seres humanos, la perfusión renal fetal, el cual es dependiente del desarrollo del sistema renina-angiotensina, comienza en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto aumenta si COZAAR AMLO se administra durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

El uso de drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede ser asociado con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Entre los potenciales efectos adversos neonatales se encuentran hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, descontinúe COZAAR AMLO tan pronto como sea posible.

Estos resultados adversos usualmente se asocian con el uso de estas drogas en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido drogas que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces 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 una paciente en particular, informar a la madre del potencial riesgo para el feto. Realizar exámenes

seriales de ultrasonido para evaluar el ambiente intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe COZAAR AMLO, salvo que esté considerado como salva-vida para la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas, basadas en la semana del embarazo. Las pacientes y los médicos deben estar conscientes, sin embargo, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido daños irreversibles. Observe con cuidado a los lactantes con antecedentes de exposición *en útero* a COZAAR AMLO para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

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

VII. MADRES LACTANTES

Debido a que no existe información disponible sobre el uso de COZAAR AMLO durante la lactancia, COZAAR AMLO no está recomendado y son preferibles tratamientos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante el periodo de lactancia, especialmente mientras se está lactando a un bebé recién nacido o prematuro.

VIII. USO PEDIÁTRICO

Dado que la seguridad y la eficacia de COZAAR AMLO en niños ≤ 18 años de edad no se ha establecido, la administración de COZAAR AMLO no está recomendada.

Los recién nacidos con antecedentes de exposición *en el útero* a COZAAR AMLO:

Si se produce oliguria o hipotensión, dirija la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Transfusiones de Intercambio o diálisis pueden ser requeridos como un medio para revertir la hipotensión y/o la sustitución de la función renal desordenada.

IX. USO EN ANCIANOS

En los estudios clínicos no hubo diferencia relacionada con la edad en el perfil de eficacia y seguridad de losartán.

Debido a una disminución del aclaramiento de amlodipino en ancianos, con un resultado incremental de AUC de aproximadamente un 40-60% en la terapia de amlodipino debería por lo general iniciarse con 2.5 mg al día. Dado que una dosis de 2.5 mg de amlodipino no está disponible con COZAAR AMLO, esta dosis debe lograrse con la monoterapia de amlodipino.

X. INTERACCIONES

COZAAR AMLO

No se han conducido estudios de interacción de medicamentos con COZAAR AMLO y otros medicamentos, sin embargo, se han realizado estudios con los componentes individuales de losartán y amlodipino, como se describe a continuación.

Losartán

En ensayos clínicos farmacocinéticos, no hay interacción con otros medicamentos de importancia clínica que se hayan identificado con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Se ha reportado

reducción de los niveles del metabolito activo con rifampicina y fluconazol. 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 diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, pueden producir incrementos del potasio sérico.

Como con otros medicamentos que afectan la excreción de sodio, la excreción de litio puede ser reducida. Por lo tanto, los niveles séricos de litio deben ser monitorizados cuidadosamente, si las sales de litio se administran conjuntamente con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la ECA puede ser atenuado por los AINE incluyendo inhibidores selectivos COX-2.

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, los pacientes ancianos o pacientes con depleción de volumen, incluidos aquellos en tratamiento con diuréticos) que están siendo tratados con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la ECA podrían resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con función renal alterada.

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskiren está asociado con incremento de los riesgos de hipotensión, síncope, hipercalemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) comparado con la monoterapia. Realizar un monitoreo estrecho de la presión arterial, función renal y electrolitos en pacientes que estén tomando COZAAR AMLO y otros agentes que afecten el RAAS. No administrar de forma concomitante aliskiren con COZAAR AMLO en pacientes con diabetes. Evite el uso de aliskiren con COZAAR AMLO en pacientes con deterioro renal (GFR < 60 mL/min).

Amlodipino

Datos In Vitro

Los datos in vitro indican que amlodipino no tiene efecto sobre la unión de proteína en el plasma humano de la digoxina, fenitoína, warfarina, e indometacina.

Cimetidina

La administración conjunta de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

Jugo de Toronja

La administración conjunta de 240 mL de jugo de toronja con una dosis oral única de amlodipino 10 mg en 20 voluntarios saludables no tuvo efectos significativos en la farmacocinética del amlodipino.

Magnesio y antiácidos de hidróxido de aluminio

La administración conjunta de un antiácido de magnesio e hidróxido de aluminio con una dosis única de amlodipino no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Sildenafil

Una dosis única de 100 mg de sildenafil en pacientes con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipino. Cuando amlodipino y sildenafil se utilizaron en combinación, cada agente independiente ejerce su propio efecto reductor en la presión arterial.

Atorvastatina

La administración conjunta de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina resultó sin cambio significativo en el estado estacionario farmacocinético de los parámetros de atorvastatina.

Digoxina

La administración conjunta de amlodipino con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o el aclaramiento renal de digoxina en voluntarios normales.

Etanol (alcohol)

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

Warfarina

La administración conjunta de amlodipino con warfarina, no cambió el tiempo de respuesta de la warfarina protrombina.

Inhibidores del CYP3A4

La co-administración 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 co-administración de eritromicina en voluntarios sanos no cambió significativamente la exposición sistémica de amlodipino. Sin embargo, inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida. Supervise los síntomas de hipotensión y edema cuando amlodipino se administra conjuntamente con inhibidores de CYP3A4.

Los inductores de CYP3A4

No existe información disponible sobre los efectos cuantitativos de inductores del CYP3A4 sobre amlodipino. Los pacientes deben ser monitoreados para un adecuado efecto clínico cuando amlodipino se administra conjuntamente con inductores de CYP3A4.

Medicamentos / Interacciones con Pruebas de Laboratorio.

No se conocen.

XI. EFECTOS ADVERSOS

COZAAR AMLO

La seguridad de COZAAR AMLO se ha evaluado en 325 pacientes tratados con la 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 clasificados según grados de frecuencias, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$).

Tabla 1. Eventos adversos relacionados con el tratamiento*

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Evento Adverso
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos, dolor de cabeza
	Poco Frecuente	Somnolencia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Poco Frecuente	Astenia, malestar en el pecho, dolor en el pecho, saciedad temprana, edema periférico, edema con fóvea.
Trastornos gastrointestinales	Poco Frecuente	Malestar abdominal, dispepsia, náusea, esofagitis por reflujo.
Trastornos en la piel y del tejido subcutáneo	Poco Frecuente	Prurito (generalizado), urticaria (generalizada)
Trastornos Cardíacos	Poco Frecuente	Palpitación
Trastornos vasculares	Poco Frecuente	Rubor, hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco Frecuente	Disnea
Trastornos sensoriales del órgano	Poco Frecuente	Vértigo
Trastornos renales y urinarios	Poco Frecuente	Polaquiuria

* Las experiencias adversas para ser definitivamente relacionadas, probablemente relacionadas o posiblemente relacionadas con el medicamento o considerado incierto por los investigadores.

Información adicional para cada principio activo.

Las reacciones adversas se han reportado con los componentes de COZAAR AMLO.

Losartán

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Losartán ha demostrado ser generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos controlados de hipertensión, los efectos secundarios han sido leves y de naturaleza transitoria y no han requerido la interrupción del tratamiento. La incidencia global de efectos secundarios reportados con losartán fue comparable al placebo.

En ensayos clínicos controlados de hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto secundario reportado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que el placebo en el uno por ciento o más de los pacientes tratados con losartán. Además, los efectos ortostáticos relacionados con la dosis se observaron en menos del uno por ciento de los pacientes. Rara vez, se notificó erupción, aunque la incidencia en ensayos clínicos controlados fue menor que el placebo.

En estos ensayos clínicos controlados doble ciego para hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas con losartán ocurrieron en ≥ 1 por ciento de los pacientes, independientemente de la relación del medicamento:

	Losartán (n=2085)	Placebo (n=535)
<i>Cuerpo en General</i>		
Dolor Abdominal	1.7	1.7
Astenia / fatiga	3.8	3.9
Dolor de Pecho	1.1	2.6
Edema/inflamación	1.7	1.9
<i>Cardiovasculares</i>		
Palpitación	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
<i>Aparato Digestivo</i>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náuseas	1.8	2.8
<i>Musculoesqueléticos</i>		
Dolor de Espalda	1.6	1.1
Calambres Musculares	1.0	1.1
<i>Nervioso / psiquiátricos</i>		
Mareos	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 de los Senos paranasales	1.0	1.3
Infección respiratoria superior	6.5	5.6

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

En ese estudio, entre los pacientes sin diabetes en la base de inicio, hubo una menor incidencia de nuevos comienzos de diabetes mellitus con losartán en comparación con atenolol (242 pacientes contra 320 pacientes, respectivamente, $p < 0,001$). Debido a que no hubo un grupo con placebo incluido en el estudio, no se sabe si esto representa un efecto beneficioso de losartán o un efecto adverso de atenolol.

Losartán fue generalmente bien tolerado en un ensayo clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Los

efectos secundarios más comunes relacionados con el medicamento fueron astenia/fatiga, mareos, hipotensión e hiperpotasemia (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico).

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia después de la comercialización:

Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo hinchazón de la laringe y glotis que causa obstrucción de vía aérea y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o la lengua, se ha reportado raramente en pacientes tratados con losartán, algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. Vasculitis, incluyendo púrpura de Henoch-Schöenlein, se ha reportado raramente.

Gastrointestinal: Hepatitis (reportado en raras ocasiones), anomalías de la función hepática, vómitos.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: Malestar.

Hematológicas: anemia, trombocitopenia (reportado en raras ocasiones).

Musculoesqueléticos: mialgia, artralgia.

Sistema nervioso/Psiquiátrico: Migraña, disgeusia.

Sistema reproductor y trastornos de mama: disfunción eréctil/impotencia.

Respiratorias: Tos

Piel: Urticaria, prurito, eritrodermia, fotosensibilidad.

Besilato de Amlodipino

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Besilato de amlodipino se ha evaluado por seguridad en más de 11.000 pacientes en ensayos clínicos en todo el mundo. En general, el tratamiento con besilato de amlodipino fue bien tolerado a dosis de hasta 10 mg al día. La mayoría de las reacciones adversas durante el tratamiento con besilato de amlodipino fueron de severidad leve o moderada. En ensayos clínicos controlados comparando directamente besilato de amlodipino (N = 1730) a dosis hasta de 10 mg para placebo (N = 1250), la interrupción de besilato de amlodipino debido a reacciones adversas fue requerida en sólo 1.5% de los pacientes y no fue significativamente diferente del placebo (aproximadamente un 1%). Los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza y edema. La incidencia (%) de los efectos secundarios que se produjeron de una manera relacionada con la dosis son los siguientes:

<u>Evento Adverso</u>	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
Mareos	1.1	3.4	3.4	1.5
Rubor	0.7	1.4	2.6	0.0
Palpitación	0.7	1.4	4.5	0.6

Otras reacciones adversas que no estaban claramente relacionados con la dosis, pero se reportaron con una incidencia superior al 1.0% en los ensayos clínicos controlados con placebo, son las siguientes:

Estudios Placebo-Controlados		
	Besilato de Amlodipino (%)	Placebo (%)
	(N=1730)	(N=1250)
Dolor de Cabeza	7.3	7.8
Fatiga	4.5	2.8
Náuseas	2.9	1.9
Dolor abdominal	1.6	0.3
Somnolencia	1.4	0.6

Por varias experiencias adversas que parecen ser relacionados con el medicamento y la dosis, hubo una incidencia mayor en las mujeres que los hombres asociados al tratamiento de besilato de amlodipino, como se muestra en la siguiente tabla:

Evento Adverso	Besilato de Amlodipino		Placebo	
	Masculino=% (N=1218)	Femenino=% (N=512)	Masculino=% (N=914)	Femenino=% (N=336)
Edema	5.6	14.6	1.4	5.1
Rubor	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 ensayos clínicos controlados o en condiciones de ensayos abiertos o la experiencia de comercialización donde una relación de causalidad es incierta, se enumeran para alertar al médico sobre una posible relación:

Cardiovascular: arritmias (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, dispepsia¹, disfagia, diarrea, flatulencia, pancreatitis, vómitos, hiperplasia gingival.

General: Reacción alérgica, astenia¹, dolor de espalda, sofocos, malestar, dolor, rigidez, aumento de peso, disminución de peso.

Sistema musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres musculares, mialgia.

Psiquiátrico: la disfunción sexual (masculino¹ y mujeres), insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, ansiedad, despersonalización.

Sistema respiratorio: disnea¹, epistaxis.

Piel y Apéndices: angioedema, eritema multiforme, prurito¹, erupción¹, erupción eritematosa, erupción maculopapular.

Sentidos especiales: visión anormal, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, acúfenos.

Sistema urinario: la frecuencia de micción, trastorno de la micción, nicturia.

Sistema Nervioso Autónomo: sequedad de boca, aumento de la sudoración.

Metabólicos y nutricionales: hiperglucemia, sed.

Hematopoyéticos: leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

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

Los siguientes eventos ocurrieron en < 0.1% de los pacientes: insuficiencia cardiaca, irregularidad del pulso, extrasístoles, decoloración de la piel, urticaria, sequedad de la piel, alopecia, dermatitis, debilidad muscular, contracciones, ataxia, hipertensión, migraña, piel fría y pegajosa, apatía, agitación, amnesia, gastritis, aumento del apetito, deposiciones sueltas, tos, rinitis, disuria, poliuria, parosmia, alteración del gusto, acomodación visual anormal, y la xeroftalmía.

Otras reacciones que ocurrieron esporádicamente y no se puede distinguir de los medicamentos o los estados concurrentes de enfermedades como el infarto de miocardio y angina.

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en la experiencia después de comercialización:

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

Los siguientes eventos postcomercialización han sido reportados con poca frecuencia donde una relación de causalidad es incierta: ginecomastia. En experiencias postcomercialización, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo suficientemente graves como para requerir hospitalización, se han reportado en asociación con el uso de besilato de amlodipino.

El besilato de amlodipino ha sido utilizado con seguridad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva bien compensada, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, y los perfiles de lípidos anormales.

Otros: Epigastralgia.

XIa. Hallazgos de las Pruebas de Laboratorio

COZAAR AMLO

Se ha observado una frecuencia lenta del corazón en algunos pacientes, 8 semanas después de la administración de amlodipino - losartán, pero el cambio en la frecuencia cardíaca no fue clínicamente significativa.

El aumento de creatinina en sangre y el aumento de enzimas hepáticas fueron reportados en algunos pacientes, pero el monitoreo específico de laboratorio no fue requerido.

Losartán

En ensayos clínicos controlados de hipertensión esencial, cambios clínicamente importantes en los parámetros estándar de laboratorio rara vez se asociaron con la administración de COZAAR. Hiperpotasemia (potasio sérico > 5.5 mEq/L) en el 1.5% de los pacientes en los ensayos clínicos de hipertensión. En un estudio clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, 9.9% de los pacientes tratados con COZAAR y 3.4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hipercalemia (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico). Las elevaciones de ALT ocurrieron raramente y generalmente cesaron al suspender el tratamiento.

Amlodipino

La terapia de amlodipino no se ha asociado con cambios clínicamente significativos en las pruebas de laboratorio de rutina. No hay cambios clínicamente relevantes observados en el potasio sérico, glucosa sérica, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL, ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre, o la creatinina.

XII. SOBREDOSIS

COZAAR AMLO

No hay datos disponibles relativos a la sobredosis de COZAAR AMLO en los seres humanos. La sobredosis de cada ingrediente de amlodipino y losartán están descritas.

Losartán

Información limitada está disponible sobre la sobredosis en humanos. La manifestación más probable de sobredosis sería hipotensión y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). En caso de hipotensión sintomática, el tratamiento de soporte debe ser instituido.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

Amlodipino

La sobredosis puede esperarse que cause vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y, posiblemente, una taquicardia refleja. En los seres humanos, la experiencia con sobredosis intencional de amlodipino es limitada.

Una dosis única oral de maleato de amlodipino equivalente a 40 mg amlodipino/kg y 100 mg de amlodipino/kg en ratones y ratas, respectivamente, causaron la muerte. Dosis orales únicas maleato de amlodipino equivalente a 4 o más mg de amlodipino/kg o más en los perros (11 o más veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base mg/m²) provocó una marcada vasodilatación periférica e hipotensión.

En caso de que una sobredosis masiva ocurriera, iniciar un monitoreo activo cardiaco y respiratorio. Las frecuentes mediciones de la presión arterial son esenciales. En caso de hipotensión, provea soporte cardiovascular, incluyendo la elevación de las extremidades y la administración prudente de los fluidos. Si se mantiene la hipotensión que no responde a estas medidas conservadoras, considere la administración de vasopresores (por ejemplo, fenilefrina), con atención al volumen circulante y la salida de orina. Como amlodipino está altamente unido a proteínas, la hemodiálisis no es probable que sea de beneficio.

XIII. INFORMACIÓN LOCAL

COZAAR AMLO 5 mg - 50 mg Comprimidos Recubiertos E.F.40.594/14

COZAAR AMLO 5 mg - 100 mg Comprimidos Recubiertos E.F.40.593/14



RIF. J-30623432-2