

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Camlad 16 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras.

Camlad 16 mg/10 mg/12,5 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Camlad 16 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras:

Una cápsula dura contiene 16 mg de candesartán cilexetilo, 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Camlad 16 mg/10 mg/12,5 mg cápsulas duras:

Una cápsula dura contiene 16 mg de candesartán cilexetilo, 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Camlad 16 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras:

Una cápsula contiene 180 mg de lactosa monohidrato y 0,09 mg de colorante amarillo anaranjado S (E110)

Camlad 16 mg/10 mg/12,5 mg cápsulas duras:

Una cápsula contiene 180 mg de lactosa monohidrato, 0,04 mg de azorrubina (E122) y 0,34 mg de colorante amarillo anaranjado S (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Camlad 16 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras:

Cápsula de gelatina dura tamaño “0”, cuerpo blanco con “1” marcado en negro, tapa naranja con “CAH” marcado en negro, relleno de un polvo blanco o blanquecino.

Camlad 16 mg/10 mg/12,5 mg cápsulas duras:

Cápsula de gelatina dura tamaño “0”, cuerpo blanco con “2” marcado en negro, tapa roja con “CAH” marcado en negro, relleno de un polvo blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de candesartán cilexetilo, amlodipino e hidroclorotiazida (HCT), administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis que la combinación a dosis fija (CDF).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 1 cápsula al día.

Camlad no es adecuado para la terapia inicial. Si es necesario un ajuste de dosis, debe hacerse con los monocomponentes. Después de ajustar las dosis adecuadas es posible el cambio a la nueva combinación fija.

Los pacientes controlados con dosis estables de candesartán cilexetilo, amlodipino e hidroclorotiazida administrados simultáneamente pueden cambiar a Camlad que contiene las mismas dosis de los componentes.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Este medicamento no está recomendado para niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener especial precaución en pacientes de edad avanzada debido a su susceptibilidad al desequilibrio electrolítico. El aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatina de 30-60 mL/min) se recomienda una monitorización periódica de la función renal (ver sección 4.4)

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda una estrecha vigilancia de la presión arterial y de la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 5.2).

Forma de administración

La cápsula debe tragarse con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). La cápsula no debe masticarse y debe tomarse a la misma hora cada día.

Camlad puede tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de la dihidropiridina o a los principios activos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Hipotensión grave
- Shock (incluyendo cardiogénico)
- Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica severa).
- Hipovolemia
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)
- Anuria
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis, precoma hepático
- Hipopotasemia, hiponatremia e hipercalcemia refractarias.
- Gota/Hiperuricemia sintomática

- El uso concomitante de este medicamento con medicamentos que contengan aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si el tratamiento con bloqueo dual se considera absolutamente necesario, sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética. *Insuficiencia renal*

Al igual que otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal de los pacientes susceptibles tratados con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida (ver sección 4.3). El tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica y sujeto a una frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos, creatina y la presión arterial. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable. Debido al riesgo de desarrollar hiperpotasemia, los pacientes con función renal disminuida deben ser monitorizados cuidadosamente los niveles de electrolitos séricos y de urea en sangre.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves de toxicidad respiratoria aguda muy raros, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), tras la administración de hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre minutos y horas después de la administración de hidroclorotiazida. Al inicio, los síntomas incluyen disnea, fiebre, deterioro pulmonar e hipotensión. Si se sospecha el diagnóstico de SDRA, se debe retirar el producto con hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No debe administrarse hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de hidroclorotiazida.

Trasplante de hígado

La evidencia clínica sobre el uso de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida en pacientes con trasplante renal es limitada.

Estenosis de la arteria renal

Los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluidos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), 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.

Reducción del volumen intravascular

En pacientes con reducción del volumen intravascular y/o reducción de sodio sérico puede producirse hipotensión sintomática, tal como se ha descrito para otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán cilexetilo / hidroclorotiazida hasta que esta situación haya sido corregida.

Anestesia y cirugía

Puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con ARA-II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis de la arteria aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes que sufren alteraciones hemodinámicas relacionadas con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Insuficiencia hepática

Los diuréticos tiazídicos deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden desencadenar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática. La vida media de amlodipino es prolongada y los valores de AUC son mayores en pacientes con deterioro de la función hepática; no se han establecido recomendaciones posológicas. Por tanto, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse con la menor dosis del rango de dosificación y se debe administrar con precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis. Puede ser necesario un ajuste lento de la dosis y un cuidadoso seguimiento en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con amlodipino con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia de edema pulmonar fue superior en el grupo tratado con amlodipino comparado con el grupo placebo. Los bloqueantes de los canales de calcio, incluido el amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo candesartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con candesartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no suelen responder a los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida en esta población.

Balance electrolítico

Deberán efectuarse determinaciones de los electrolitos en suero a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidro-electrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción de calcio en orina y pueden producir un aumento leve e intermitente de las concentraciones séricas de calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de un hiperparatiroidismo latente. Antes de realizar las pruebas para evaluar la función paratiroidea, deberá

interrumpirse el tratamiento con tiazidas. Los diuréticos tiazídicos pueden desencadenar hiponatremia o agravar la hiponatremia presente. En casos aislados se observa hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El sodio y/o la deshidratación deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

La hidroclorotiazida incrementa de forma dosis-dependiente la excreción urinaria de potasio, lo cual puede producir hipopotasemia. Este efecto de la hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis intensa, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticoesteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El tratamiento con candesartán cilexetilo puede provocar hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca y/o renal. El uso concomitante de Candesartán cilexetilo e inhibidores ECA, aliskiren, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que puedan incrementar las concentraciones séricas de potasio (por ej. heparina sódica), pueden aumentar los niveles séricos de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado. Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción de magnesio en orina, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. La terapia con diuréticos tiazídicos se ha asociado a un aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. A las dosis que contiene este medicamento, sólo se han observado efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar episodios de gota en pacientes susceptibles.

Hemodiálisis

Durante la diálisis, la presión arterial puede verse especialmente afectada por el bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por tanto, en los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis de candesartán cilexetilo deberá ajustarse cuidadosamente mediante el control preciso de la presión arterial.

Fotosensibilidad

Se han registrado casos de reacciones de fotosensibilidad durante el uso de diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si se produjera una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la reinstauración del tratamiento es esencial, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la radiación UVA artificial.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2)

General

La seguridad y eficacia de del amlodipino en las crisis hipertensivas no ha sido establecida. En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedades renales subyacentes, incluyendo la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan dicho sistema, incluyendo los ARA-II, se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede conducir a infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin una historia previa de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con estos antecedentes. Con el uso de medicamentos tiazídicos se ha observado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un ARA-II durante el embarazo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Azorrubina (E122) y colorante amarillo anaranjado S (E110)

Camlad 16 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras contiene colorante amarillo anaranjado S (E110) y Camlad 16 mg/10 mg/1,5 mg cápsulas duras contiene azorrubina (E122) y colorante amarillo anaranjado S (E110), que pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones de Camlad con otros medicamentos. Por lo tanto, en esta sección sólo se proporciona información sobre las interacciones con otros medicamentos que se conocen para los principios activos de manera individual.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que Camlad puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos.

Basándose en sus propiedades farmacológicas, cabe esperar que los siguientes medicamentos potencien los efectos hipotensores de todos los antihipertensivos, incluido el Camlad, por ejemplo, el baclofeno, la amifostina, los neurolépticos o los antidepresivos.

Reacciones adversas relacionadas con candesartán cilexetil

En los estudios clínicos farmacocinéticos se han analizado los compuestos siguientes: hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (por ej., etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina y enalapril. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con otros medicamentos.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (p. ej., heparina) pueden aumentar los niveles de potasio. Se deben realizar los controles apropiados de los niveles de potasio (ver sección 4.4).

Bloqueo dual del SRAA mediante ARA-II, Inhibidores de la ECA, o aliskiren

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina- angiotensina- aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con los ARA-II. No se recomienda el uso concomitante de candesartán con litio. Si tal combinación es necesaria, se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II junto con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como por ejemplo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINE no selectivos, puede atenuarse el efecto antihipertensivo.

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal incluyendo una posible insuficiencia renal aguda y puede aumentar los niveles séricos de potasio, sobre todo en pacientes con la función renal ya deteriorada. La combinación deberá utilizarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Deberá mantenerse una hidratación adecuada de los pacientes; se aconseja vigilar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de ese momento.

Reacciones adversas relacionadas con amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

Pomelo

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (infusión)

En animales se observa fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus

Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés)

Los inhibidores de mTOR como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina

La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

Reacciones adversas relacionadas con hidroclorotiazida

Administración concomitante no recomendada

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio

El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida (ver sección 4.4) puede verse potenciado por la coadministración de otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico).

Litio

Las tiazidas reducen la excreción renal de litio. Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad con el uso concomitante de litio y tiazidas, incluida la hidroclorotiazida.

Administración concomitante que requiere precaución

Sales de calcio

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio sérico debido a que reducen su excreción. Si se deben prescribir suplementos de calcio, los niveles de calcio se deben monitorizar y la dosis de calcio se debe ajustar en concordancia.

Colestiramina, colestipol

Cuando hidroclorotiazida se administra de forma concomitante a colestiramina o colestipol, la absorción se reduce.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia o hipomagnesemia inducida por tiazidas puede favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles de potasio

Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio y ECG cuando Camlad se administra con medicamentos a los que les afecta las alteraciones de los niveles de potasio sérico (p.ej., glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y con las siguientes sustancias inductoras de torsade de pointes (incluyendo antiarrítmicos), la hipopotasemia es un factor predisponente para torsade de pointes:

- Antiarrítmicos clase Ia (p.ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos clase III (p.ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p.ej., trioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulpirida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros medicamentos (p.ej., bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, ciprofloxacino, terfenadina, vincamina IV).

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles de potasio

El efecto hiponatémico de los diuréticos puede verse intensificado por el tratamiento concomitante con medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Debe tenerse precaución en el tratamiento a largo plazo con estos medicamentos (ver también sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Relajantes del músculo esquelético (p.ej. Tubocurarina)

El efecto de los relajantes no despolarizantes del músculo esquelético puede verse potenciado por la hidroclorotiazida.

Medicamentos anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperideno)

Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazídico al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado del estómago.

Medicamentos antidiabéticos (orales e insulina)

El tratamiento con un diurético tiazídico puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos (ver sección 4.4)

Metformina

Metformina se debe usar con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por un posible fallo renal ligado a hidroclorotiazida.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la COX 2, el ácido acetilsalicílico (> 3 g / día) y los AINE no selectivos

Los AINE pueden atenuar el efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida cuando se administran conjuntamente. Además, el uso concomitante de hidroclorotiazida y AINEs puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico. Por tanto, se recomienda la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento, así como la adecuada hidratación del paciente.

Beta-bloqueantes y diazóxido

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con betabloqueantes y diazóxido puede aumentar el riesgo de hiperglucemia.

Aminas vasopresoras (p.ej. noradrenalina)

El efecto de las aminas presoras puede disminuir

Medicamentos usados en el tratamiento de la gota (p.ej. probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)

Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. El uso concomitante con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el riesgo de las reacciones adversas causadas por amantadina.

Agentes citotóxicos (por ejemplo ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Salicilatos

En caso de dosis elevadas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Metildopa

Se han reportado casos aislados de hemólisis durante el uso concomitante de hidroclorotiazida con metildopa.

Ciclosporinas

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de gota.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de este medicamento durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).

El uso de este medicamento está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4.).

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II):

No se recomienda el uso de los ARA-II como candesartán o cilexetilol durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los ARA-II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de los ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados acerca del riesgo con ARA-II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA-II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también sección 5.3). Si se produce una exposición a ARA-II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los recién nacidos cuyas madres hayan sido tratadas con ARA-II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo de la especie humana. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3).

El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en sí misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Hidroclorotiazida

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y

tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentar y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia. Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Lactancia

Camlad no se recomienda durante la lactancia y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de un recién nacido o un niño prematuro.

Hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades a través de la leche materna. Las tiazidas en dosis elevadas que provocan una diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. Amlodipino también es excretado a través de la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha estimado con un rango intercuartílico del 3 - 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto del amlodipino en los lactantes. Se desconoce si el candesartán cilexetilo se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Candesartán cilexetil no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de las ratas.

Se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales del calcio como el amlodipino. Los datos clínicos son insuficientes en relación con el efecto potencial del amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio con ratas, se encontraron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

En estudios en animales, la hidroclorotiazida no tuvo efecto sobre la fertilidad y la fecundación (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La influencia de amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Si el paciente que recibe Camlad presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en el transcurso de la utilización de principios activos por separado se indicarán según la siguiente agrupación de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por sistema/ órgano	Efecto Adverso	Frecuencia		
		Candesartán cilexetilo	Amlodipino	Hidroclorotiazida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma escamoso)			Frecuencia no conocida

Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria	Frecuente		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy raro		
	Agranulocitosis	Muy raro		Muy raro
	Leucopenia	Muy raro	Muy raro	Muy raro
	Trombocitopenia		Muy raro	Raro
	Anemia aplásica			Frecuencia no conocida
	Depresión de la médula ósea			Muy raro
	Anemia hemolítica			Muy raro
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones alérgicas		Muy raro	
	Reacciones de hipersensibilidad			Muy raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia	Muy raro		
	Hiponatremia	Muy raro		Poco frecuente
	Hiperglucemia		Muy raro	Frecuente
	Hipopotasemia, hiperuricemia, aumento de los lípidos séricos (especialmente en tratamiento con dosis altas).			Frecuente
	Hipomagnesemia, hipercalcemia, alcalosis hipoclorémica, hipofosfatemia			Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión		Poco frecuente	Raro
	Cambios de humor (incluida la ansiedad), insomnio		Poco frecuente	
	Confusión		Raro	
	Trastornos del sueño			Raro
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia		Frecuente	
	Mareos	Frecuente	Frecuente	Raro
	Vértigo	Frecuente		

	Dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia		Poco frecuente	
	Hipertonía, neuropatía periférica		Muy raro	
	Trastorno extrapiramidal		Frecuencia no conocida	
	Parestesia		Poco frecuente	Raro
Trastornos oculares	Molestias visuales		Frecuente	Raro
	Derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado			Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos		Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Arritmias cardíacas (incluidas bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)		Poco frecuente	Raro
	Palpitaciones		Frecuente	
	Infarto de miocardio		Muy raro	
Trastornos vasculares	Rubefacción		Frecuente	
	Hipotensión		Poco frecuente	
	Vasculitis		Muy raro	
	Hipotensión postural			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy raro	Poco frecuente	
	Rinitis		Poco frecuente	
	Disnea		Frecuente	
	Síndrome respiratorio, incluyendo			Raro

	neumonitis y edema pulmonar			
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)			Muy raro
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy raro	Frecuente	Frecuente
	Dolor abdominal, dispepsia		Frecuente	
	Anorexia			Poco frecuente
	Alteraciones gastrointestinales			Raro
	Estreñimiento			Poco frecuente
	Alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)		Frecuente	
	Diarrea	Frecuencia no conocida	Frecuente	Poco frecuente
	Vómitos		Poco frecuente	Poco frecuente
	Boca seca		Poco frecuente	
	Pancreatitis		Muy raro	Raro
	Gastritis, hiperplasia gingival		Muy raro	
	Angioedema intestinal	Muy raro		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas	Muy raro	Muy raro*	
	Función hepática anormal	Muy raro		
	Hepatitis	Muy raro	Muy raro	
	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)		Muy raro	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Muy raro	Muy raro	
	Erupción cutánea, urticaria	Muy raro	Poco frecuente	Frecuente

	Prurito	Muy raro	Poco frecuente	
	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis exantemática		Poco frecuente	
	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke,		Muy raro	
	Eritema multiforme		Muy raro	Frecuencia no conocida
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy raro	Poco frecuente
	Necrólisis epidérmica tóxica		Frecuencia no conocida	Muy raro
	Vasculitis necrotizante			Raro
	Lupus eritematoso cutáneo, reacciones lupoides, reactivación de un lupus eritematoso cutáneo			Muy raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, artralgia, mialgia	Muy raro	Poco frecuente	
	Hinchazón del tobillo		Frecuente	
	Espasmos musculares		Frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal, incluida la insuficiencia renal en pacientes susceptibles	Muy raro		Raro
	Trastorno miccional, nicturia, aumento de la frecuencia miccional		Poco frecuente	
	Insuficiencia renal aguda			Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor	Impotencia		Poco frecuente	Raro

y de la mama	Ginecomastia		Poco frecuente	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Edema		Muy Frecuente	
	Cansancio, fatiga		Frecuente	
	Astenia		Frecuente	Frecuencia no conocida
	Dolor en el pecho, dolor, sensación de malestar		Poco frecuente	
	Pirexia			Raro
Investigaciones	Aumento de peso, disminución de peso		Poco frecuente	

* mayormente consistente con colestasis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han descrito casos de derrame coroideo con defecto del campo visual tras el uso de diuréticos tiazídicos y similares a las tiazidas.

Resultado Analíticos

Al igual que otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en el tratamiento con candesartán se han observado pequeños descensos en los niveles de hemoglobina. Por lo general, no es necesario controlar los parámetros de laboratorio comunes en los pacientes tratados con candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda vigilar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina (ver sección 4.4).

Cáncer de piel no melanoma

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Basándose en consideraciones farmacológicas, es probable que la principal manifestación de una sobredosis de candesartán cilexilo sea hipotensión sintomática y mareos. En informes de casos aislados de sobredosis (hasta 672 mg de candesartán cilexilo), los pacientes se recuperaron sin complicaciones. Los datos disponibles sugieren que una sobredosis grave de amlodipino puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte. En raras

ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es la pérdida de agua y electrolitos. También pueden observarse síntomas como mareo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmias ventriculares, sedación/pérdida de consciencia o calambres musculares.

Tratamiento

En caso de sobredosis con este medicamento, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, puede considerarse un lavado gástrico. En sujetos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingestión de amlodipino ha demostrado reducir sustancialmente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Camlad requiere un apoyo activo del sistema cardiovascular, incluyendo una estrecha vigilancia de la función cardíaca y pulmonar, elevación de las extremidades y atención al volumen de líquido circulante y a la diuresis. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que no exista contraindicación para su uso. El gluconato cálcico intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Deben controlarse con frecuencia los electrolitos séricos y la creatinina. Si se produce hipotensión, debe colocarse al paciente en decúbito supino y administrar rápidamente sal y reposición de líquidos.

El candesartán no puede eliminarse mediante hemodiálisis. Dado que el amlodipino está muy ligado a las proteínas, no es probable que la diálisis sea beneficiosa. Se desconoce en qué medida se elimina la hidroclorotiazida mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA), otras combinaciones , código ATC: C09DX06

El Camlad es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, el candesartán cilexetilo, un antagonista del calcio, el besilato de amlodipino, y un diurético tiazídico, la hidroclorotiazida. La combinación de estos principios activos tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor medida que cada componente por separado.

Mecanismo de acción

Candesartán cilexetilo Candesartán cilexetilo es un profármaco para uso por vía oral. Este se convierte rápidamente en el fármaco activo candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartán es un ARA-II, selectivo para los receptores de tipo AT1. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina- aldosterona y desarrolla un importante papel en la patología de la hipertensión. Los efectos fisiológicos de la angiotensina II incluyen la vasoconstricción, la estimulación de la síntesis de la aldosterona, la estimulación cardíaca y la reabsorción renal de sodio. El candesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II al bloquear su unión al receptor AT1 en tejidos como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. La acción del candesartán es independiente de la fuente o vía de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el candesartán produce

aumentos de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, y cierta disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.

El amlodipino es un bloqueante de los canales de calcio que inhibe la flujo transmembrana de iones de calcio a través de los canales de tipo L dependientes del potencial en el corazón y el músculo liso. El amlodipino es relativamente vaso-selectivo, con un mayor efecto sobre las células musculares lisas vasculares que sobre las células musculares cardíacas. El efecto antihipertensivo del amlodipino se deriva de un efecto relajante directo sobre el músculo liso arterial, que conduce a una disminución de la resistencia periférica y, por tanto, de la presión arterial.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce completamente. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática e incrementa la secreción de aldosterona, con el consiguiente aumento de la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato, y la disminución del potasio sérico. El vínculo renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II y, por lo tanto, la coadministración de un antagonista de los receptores de la angiotensina II tiende a invertir la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos.

Efectos farmacodinámicos

El candesartán no inhibe la ECA, que transforma la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradisinina. No hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradisinina ni la sustancia

P. En ensayos clínicos controlados que compararon candesartán con los inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en pacientes tratados con candesartán cilexetilo. Candesartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos de relevancia conocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) induce aumentos, relacionados con la dosis, de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II y disminución de la concentración de aldosterona plasmática.

Candesartán e hidroclorotiazida presentan efecto antihipertensor aditivo.

En pacientes hipertensos, amlodipino provoca una reducción dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No se han observado casos de hipotensión en la primera dosis, de taquifilaxia durante el tratamiento a largo plazo ni de hipertensión refleja tras la interrupción brusca del tratamiento. Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, el amlodipino produce una reducción eficaz de la presión arterial en posición supina, sentada y de pie. El uso crónico de amlodipino no se asocia a cambios significativos en la frecuencia cardíaca o en los niveles plasmáticos de catecolaminas. En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino reducen la resistencia vascular renal y aumentan la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo, sin modificar la fracción de filtración ni la proteinuria. En estudios hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y en estudios clínicos basados en pruebas de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA, se observó que amlodipino no causaba ningún deterioro clínico, medido por la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y los signos y síntomas clínicos.

Hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa de sodio, principalmente en los túbulos renales distales, y favorece la excreción de sodio, cloro y agua. La excreción renal de potasio y magnesio aumenta de forma dosis-dependiente, mientras que el calcio se reabsorbe en mayor medida. La hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático y el líquido extracelular y reduce el gasto cardíaco y la presión arterial. Durante el

tratamiento a largo plazo, la reducción de la resistencia periférica contribuye a la disminución de la presión arterial.

Eficacia clínica y seguridad de candesartán cilexetilo

Hipertensión

En la hipertensión, candesartán induce una reducción de la presión arterial, de larga duración y dependiente de la dosis. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia sistémica periférica, sin un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. No existen indicios de hipotensión grave o exagerada con la primera dosis, o de un efecto rebote tras la interrupción del tratamiento. Tras la administración de una dosis única de candesartán cilexetilo, el efecto antihipertensivo aparece por lo general en 2 horas. Con la continuidad del tratamiento, la mayor parte de la reducción en la presión arterial con cualquier dosis se alcanza en 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Según un metaanálisis, el efecto adicional medio conseguido con un aumento de la dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día es pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes puede esperarse un efecto superior a la media. Candesartán cilexetilo una vez al día produce una reducción eficaz y uniforme de la presión arterial durante 24 horas, con pequeñas diferencias entre los efectos máximo y mínimo durante el intervalo posológico. El efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán se compararon en dos estudios aleatorizados y doble ciego, en los que participó un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve o moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mm Hg con candesartán cilexetilo 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mm Hg con losartán potásico 100 mg una vez al día (la diferencia en las reducciones de la presión arterial fue de 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$). Cuando candesartán cilexetilo se utiliza junto con hidroclorotiazida, el efecto en la reducción de la presión sanguínea es aditivo. También se observa un efecto antihipertensivo aumentado cuando se utiliza candesartán cilexetilo en combinación con amlodipino o felodipino.

Los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona inducen un efecto antihipertensivo menos pronunciado en los pacientes de raza negra (normalmente una población con bajos niveles de renina) que en el resto de los grupos; lo mismo sucede con candesartán. En un ensayo clínico abierto con 5.156 pacientes que presentaban hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en los pacientes de raza negra que en el resto de los participantes (14,4/10,3 mm Hg frente a 19,0/12,7 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$). Candesartán aumenta el flujo sanguíneo renal y no tiene efecto ni aumenta la tasa de filtración glomerular, a la vez que reduce la resistencia vascular y la fracción de filtración. En un estudio clínico de 3 meses de duración en pacientes hipertensos con diabetes mellitus de tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetilo redujo la excreción urinaria de albúmina (cociente albúmina/creatinina, media, 30%; IC del 95%, 15-42%). No existen datos actualmente sobre el efecto de candesartán sobre la progresión a nefropatía diabética.

Los efectos de candesartán cilexetilo 8-16 mg (dosis media de 12 mg), una vez al día, sobre la morbimortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 4.937 pacientes de edad avanzada (edades de 70-89 años; 21% de 80 años o más) con hipertensión leve a moderada, con un seguimiento medio de 3,7 años (SCOPE, Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Los pacientes recibieron candesartán cilexetilo o placebo junto con otro tratamiento antihipertensivo añadido según fuera necesario. La presión arterial se redujo de 166/90 a 145/80 mm Hg en el grupo de candesartán y de 167/90 a 149/82 mm Hg en el grupo control. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la variable primaria, acontecimientos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente vascular cerebral no mortal e infarto de miocardio no mortal). Se produjeron 26,7 acontecimientos por cada 1.000 pacientes-año en el grupo de candesartán frente a 30,0 acontecimientos por cada 1.000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo, 0,89; IC del 95%, 0,75 a 1,06; $p = 0,19$).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy 15 in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Eficacia clínica y seguridad del amlodipino

Uso en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)

Se ha evaluado la eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) de forma independiente, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 1.997 pacientes: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con 5-10 mg de amlodipino, 673 pacientes fueron tratados con 10-20 mg de enalapril y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además de la atención estándar con estatinas, betabloqueantes, diuréticos y ácido acetilsalicílico, durante 2 años. Los resultados principales de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció a un menor número de hospitalizaciones por angina de pecho y de procedimientos de revascularización en pacientes con EAC.

Tabla 1. Incidencia de los resultados clínicamente significativos en el CAMELOT

Resultados	Porcentaje de eventos cardiovasculares N°. (%)			Amlodipino vs. Placebo	
	Amlodipino	Placebo	Enalapril	índice de riesgo (95% CI)	Valor de P
<u>Objetivo principal</u>					
Reacciones adversas cardiovasculares	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
<u>Componentes individuales</u>					
Revascularización coronaria	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Hospitalización por angina	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002

IM no mortal	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
Accidente cerebrovascular - AIT	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Muerte cardiovascular	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Hospitalización por Insuficiencia cardiaca congestiva - ICC	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Reanimación tras paro cardíaco	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04
Reinicio de la enfermedad vascular periférica	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24

Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; IC, intervalo de confianza; IM, infarto de miocardio; AIT, ataque isquémico transitorio.

Eficacia clínica y seguridad de la hidroclorotiazida

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad de candesartán + amlodipino + hidroclorotiazida

Un estudio multicéntrico evaluó la eficacia del candesartán cilexetilo utilizado solo o en combinación con amlodipino o en combinación con amlodipino e hidroclorotiazida en el tratamiento de pacientes con hipertensión esencial de moderada a grave. Tras un período de adaptación a placebo de 2 semanas a ciegas, los pacientes iniciaron un período abierto de ajuste de dosis de 12 semanas. La dosis de candesartán cilexetilo se aumentó de 8 a 16 mg una vez al día; también se añadieron amlodipino (5 mg una vez al día), hidroclorotiazida (25 mg una vez al día) y medicación adicional de forma secuencial si era necesario. A continuación, los pacientes entraron en un último período de retirada de 4 semanas, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de candesartán solo. Se reclutó a un total de 216 pacientes. Tras un período de adaptación de 2 semanas con comprimidos de placebo, la presión arterial (PA) media en sedestación era de 175/108 mmHg. Al final del periodo de mantenimiento/tratamiento de dosis de 12 semanas, la PA media en sedestación descendió a 141/88 mmHg; un total de 29 pacientes fueron tratados con candesartán cilexetilo (16 mg) más amlodipino (5 mg) e hidroclorotiazida (25 mg). En 67 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a placebo y a los que se retiró el candesartán, se produjo un aumento altamente significativo de la PA sistólica/diastólica media (13/6 mmHg) en comparación con los pacientes que continuaron con candesartán (ANCOVA, $P < 0,0001$). Se concluyó que el candesartán cilexetilo es un fármaco eficaz para reducir la PA cuando se utiliza solo o en combinación con amlodipino o amlodipino más hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión esencial de moderada a grave. El fármaco fue bien tolerado durante todo el ensayo clínico.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Camlad en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación concedida (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Candesartán cilexetilo

Absorción y Distribución

Tras la administración oral, candesartán cilexetilo se transforma en la sustancia activa candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es aproximadamente del 40% tras la toma de una solución oral de candesartán cilexetilo. La biodisponibilidad relativa de la formulación en cápsulas duras, comparada con la solución oral, es aproximadamente del 34%, con una variabilidad muy pequeña. La biodisponibilidad absoluta estimada de la cápsula dura es, por tanto, del 14%. La concentración sérica máxima (C_{máx}) se alcanza de 3 a 4 horas después de la ingestión de la cápsula dura. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan de forma lineal con el aumento de las dosis en el intervalo posológico terapéutico. La farmacocinética de candesartán no varió en función del sexo. El área bajo la curva de concentraciones séricas respecto al tiempo (AUC) para candesartán no se modifica de forma significativa por los alimentos. Candesartán muestra una elevada unión a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución de candesartán es de 0,1 l/kg.

Biotransformación y Eliminación

Candesartán se elimina principalmente sin modificar por vía urinaria y biliar y solo una pequeña cantidad se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios disponibles sobre interacciones indican que no tiene efectos sobre las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Basándose en los datos *in vitro*, no se espera que se produzcan interacciones *in vivo* con fármacos metabolizados por las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450.

La semivida de eliminación terminal de candesartán es aproximadamente de 9 horas. No se produce acumulación tras dosis repetidas. El aclaramiento plasmático total de candesartán es de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán se realiza por filtración glomerular y secreción tubular activa. Tras una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado radiactivamente con C₁₄, aproximadamente el 26% de la dosis se excreta en la orina como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartán y el 10% como el metabolito inactivo.

Amlodipino

Absorción y Distribución

Después de la administración oral a dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg. En los estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Biotransformación y Eliminación

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del medicamento inalterado y el 60% de los metabolitos.

Hidroclorotiazida

Absorción y Distribución

Tras la administración oral de hidroclorotiazida en combinación con un antagonista de los receptores de la angiotensina II, el tiempo medio transcurrido hasta alcanzar las concentraciones máximas de hidroclorotiazida fue de 2 a 5 horas después de la dosis. La hidroclorotiazida está ligada en un 64% a proteínas en el plasma y su volumen aparente de distribución es de 0,5 - 1,1 L/kg.

Biotransformación y Eliminación

La hidroclorotiazida no se metaboliza y se excreta casi totalmente como sustancia activa inalterada en la orina. Aproximadamente el 60% de la dosis oral se elimina como principio activo inalterado en 48 horas. El aclaramiento renal es de aproximadamente 250 - 300 ml/min. La semivida de eliminación terminal de la hidroclorotiazida es de 10 - 15 horas.

Combinación de candesartán cilexetilo, amlodipino e hidroclorotiazida

No se observó ninguna interacción farmacocinética relevante entre candesartán cilexetilo, amlodipino besilato e hidroclorotiazida en un estudio de interacción farmacocinética de dosis única en ayunas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Camlad en todos los subconjuntos de la población pediátrica.

Personas de edad avanzada

En la población mayor de 65 años, la $C_{máx}$ y el AUC aumentaron aproximadamente un 50% y un 80%, respectivamente, en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de acontecimientos adversos fueron similares tras una dosis determinada de candesartán en los pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el consiguiente aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la $C_{máx}$ y el AUC aumentaron con dosis repetidas aproximadamente en un 50% y un 70%, respectivamente, pero el $t_{1/2}$ no varió en comparación con los pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal grave fueron del 50% y el 110%, respectivamente. El $t_{1/2}$ terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La farmacocinética de candesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave.

El amlodipino se metaboliza ampliamente en metabolitos inactivos. El 10% de la sustancia se excreta sin cambios en la orina. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, el amlodipino puede administrarse a la dosis normal. El amlodipino no es dializable.

La semivida de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con función renal alterada.

Insuficiencia hepática

En dos estudios, ambos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se observó un aumento del AUC medio de candesartán aproximadamente del 20% en un estudio y del 80% en otro (ver sección 4.2). No se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%. Las alteraciones hepáticas no influyen significativamente en la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Candesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida

No se han realizado estudios no clínicos con la triple combinación candesartán/ amlodipino/ hidroclorotiazida. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas, toxicidad reproductiva y genotoxicidad con la combinación candesartán/ hidroclorotiazida no revelaron nuevas toxicidades, en comparación con las conocidas para cada componente por separado. La adición de hidroclorotiazida potenció la nefrotoxicidad del candesartán. No afectó significativamente al resultado de los estudios de desarrollo fetal en ratas, ratones o conejos.

Candesartán

Toxicidad sistémica o en órganos diana

No hubo pruebas de toxicidad sistémica anormal ni toxicidad en órganos diana en dosis clínicamente relevantes. En estudios preclínicos sobre seguridad, se observaron efectos de candesartán en dosis altas sobre los parámetros renales y eritrocitarios en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Los efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos, aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) inducidos por candesartán podrían ser secundarios al efecto hipotensor que provoca alteraciones de la perfusión renal. Además, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios se debieron a la acción farmacológica de candesartán. En cuanto a las dosis terapéuticas de candesartán en el ser humano, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

Toxicología reproductiva

Se ha observado fetotoxicidad en las etapas finales de la gestación con candesartán (ver sección 4.6)

Carcinogénesis, mutagénesis

Los datos de los ensayos de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que candesartán no tiene actividad mutagénica o clastogénica en condiciones de uso clínico. No hubo evidencia de carcinogenicidad.

Amlodipino

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces * la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad del esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

Hidroclorotiazida

Los estudios con hidroclorotiazida han mostrado pruebas equívocas de un efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales.

La hidroclorotiazida no fue teratogénica y no tuvo efectos sobre la fertilidad, la concepción o el desarrollo embrionario/fetal. El menor aumento de peso de las crías de ratas lactantes se atribuyó a la dosis elevada (15 veces la dosis humana) y al efecto diurético de la hidroclorotiazida (15 veces la dosis humana), con el consiguiente efecto sobre la producción de leche (ver sección 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Hidroxipropilcelulosa

Carmelosa cálcica

Macrogol tipo 8000

Almidón pregelatinizado (maíz)

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula (16 mg/5 mg/12,5 mg)

Cuerpo

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Tapa

Amarillo anaranjado S (E110)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Cubierta de la cápsula (16 mg/10 mg/12,5 mg)

Cuerpo

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Tapa

Azorrubina (E122)

Amarillo anaranjado S (E110)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina

Tinta

Goma laca

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Solución concentrada de amoníaco

Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 30 cápsulas duras en blíster de PA-Aluminio-PVC (laminado) y papel de aluminio, en caja de cartón.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adamed Laboratorios, S.L.U.

c/ de las Rosas de Aravaca, 31 - 2ª planta

28023 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)