

REF. RF1810051/22

REG. ISP F-27256/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**BLOX AM 8/5 CÁPSULAS**

**BLOX AM 8/10 CÁPSULAS**

**BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

**BLOX AM 16/10 CÁPSULAS**

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

BLOX AM 8/5 Cápsulas  
BLOX AM 8/10 Cápsulas  
BLOX AM 16/5 Cápsulas  
BLOX AM 16/10 Cápsulas

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

Candesartán cilexetil 8,00 mg.

Amlodipino besilato 5,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, carmelosa cálcica, macrogol 8000, hidroxipropilcelulosa, agua purificada, estearato de magnesio, amarillo de quinoleína, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, gelatina.

Cada cápsula contiene:

Candesartán cilexetil 8,00 mg.

Amlodipino besilato 10,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, carmelosa cálcica, macrogol 8000, hidroxipropilcelulosa, agua purificada, estearato de magnesio, amarillo de quinoleína, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, gelatina, goma laca, óxido de hierro negro, propilenglicol, solución de amoniaco concentrada, hidróxido de potasio, etanol anhidro, alcohol isopropílico, alcohol butílico.

Cada cápsula contiene:

Candesartán cilexetil 16,00 mg.

Amlodipino besilato 5,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, carmelosa cálcica, macrogol 8000, hidroxipropilcelulosa, agua purificada, estearato de magnesio, amarillo de quinoleína, dióxido de titanio, gelatina, goma laca, óxido de hierro negro, propilenglicol, solución de amoniaco concentrada, hidróxido de potasio, etanol anhidro, alcohol isopropílico, alcohol butílico.

Cada cápsula contiene:

Candesartán cilexetil 16,00 mg.

Amlodipino besilato 10,00 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, carmelosa cálcica, macrogol 8000, hidroxipropilcelulosa, agua purificada, estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina.

REF. RF1810051/22

REG. ISP F-27256/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

**FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula ~~dura~~

**DATOS CLÍNICOS**

**Indicaciones terapéuticas**

BLOX AM está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos con hipertensión esencial cuya presión arterial ya está adecuadamente controlada con candesartán y amlodipino administrados en forma simultánea al mismo nivel de dosis

**Posología y forma de administración**

Posología

Terapia de sustitución en adultos

1 cápsula al día. Los pacientes deberán usar la concentración correspondiente a su tratamiento previo con candesartán y amlodipino como productos separados

Poblaciones especiales

**Ancianos**

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos. Se requiere precaución al aumentar la dosis. La información disponible en pacientes muy ancianos es escasa.

**Pacientes con insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda seguimiento de los niveles de potasio y creatinina en la insuficiencia renal moderada. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave y terminal (Clcr <15 mL/min) o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal, por lo tanto, se recomienda la dosis normal. Amlodipino y candesartán cilexetil no son dializables.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, [Nombre comercial] deberá administrarse con cuidado. BLOX AM está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis

**Niños y adolescentes**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BLOX AM en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

Vía oral.

BLOX AM se puede tomar con o sin alimentos. Se recomienda tomar BLOX AM con un poco de líquido.

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados de la dihidropiridina o a cualquiera de los excipientes;
- Segundo y tercer trimestre del embarazo;
- Obstrucción biliar e insuficiencia hepática grave;
- Shock (incluido shock cardiogénico);
- Hipotensión grave;
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ej., estenosis aórtica grave)
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio;
- El uso concomitante de [Nombre comercial] con productos que contengan aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

**Advertencias y precauciones especiales de uso****Embarazo**

No se deberá iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo. A menos que la continuidad del tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deberán cambiar a otros tratamientos antihipertensivos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II deberá interrumpirse de inmediato y, si corresponde, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

**Insuficiencia hepática**

La vida media del amlodipino es prolongada y los valores del AUC son mayores en pacientes con deterioro de la función hepática; no se establecieron recomendaciones de dosis. Por lo tanto, BLOX AM deberá usarse con cuidado en estos pacientes. BLOX AM está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

**Hipertensión renovascular**

Existe un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un solo riñón funcional cuando se los trata con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**Insuficiencia renal**

Al igual que con otros fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden preverse cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con candesartán.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

Cuando candesartán se usa en pacientes hipertensos con insuficiencia renal se recomienda control periódico de los niveles de potasio y creatinina. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (ClCr < 15 ml/min) es limitada. En estos pacientes, candesartán deberá titularse cuidadosamente, con control riguroso de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca deberá incluir evaluaciones periódicas de la función renal, en especial en pacientes ancianos mayores de 75 años, y en pacientes con deterioro de la función renal. Durante la titulación de la dosis de candesartán se recomienda control de los niveles séricos de potasio y creatinina. Los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no incluyeron pacientes con creatinina sérica > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

**Hemodiálisis**

Durante la diálisis, la presión arterial puede ser particularmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 debido a la reducción del volumen plasmático y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, candesartán deberá titularse cuidadosamente, con control riguroso de la presión arterial en pacientes en hemodiálisis.

**Trasplante renal**

No se dispone de experiencia sobre la administración de candesartán en pacientes con un trasplante renal reciente.

**Hipovolemia intravascular**

Puede ocurrir hipotensión sintomática, en especial después de la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, por ej., debido a tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Dichas condiciones deberán corregirse antes de la administración de candesartán. Si se produce hipotensión con BLOX AM, se deberá colocar al paciente en posición supina y, si fuera necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución salina normal. Se puede continuar con el tratamiento una vez estabilizada la presión arterial.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)**

Hay evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del RAAS a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si el tratamiento de bloqueo dual se considera absolutamente necesario, sólo deberá realizarse bajo la supervisión de un especialista y con supervisión rigurosa frecuente de la función renal, de los electrolitos y de la presión arterial.

No se deberán usar inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

***Otras enfermedades con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona***

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluida estenosis de las arterias renales), el tratamiento con medicamentos que afectan este sistema estuvo asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

oliguria, o rara vez insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiomiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

**Aldosteronismo primario**

En general, los pacientes con aldosteronismo primario no responderán a los medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán.

**Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva**

Al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

**Angina inestable, infarto agudo de miocardio**

No hay datos que respalden el uso de BLOX AM en la angina inestable y durante o dentro del mes siguiente a un infarto de miocardio.

**Crisis hipertensiva**

No se ha establecido la seguridad y eficacia del amlodipino en la crisis hipertensiva.

***Pacientes con insuficiencia cardíaca***

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deberán ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase III y IV), la incidencia informada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo. Los antagonistas del calcio, incluido amlodipino, deberán usarse con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y muerte.

***Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en la insuficiencia cardíaca***

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) puede aumentar cuando BLOX AM se usa en combinación con un inhibidor de la ECA. No se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones deberá realizarse bajo la supervisión de un especialista y con seguimiento riguroso y frecuente de la función renal, de los electrolitos y de la presión arterial. No se deberán usar simultáneamente inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

**Hiperpotasemia**

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede causar hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser fatal en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes con diabetes, en pacientes tratados simultáneamente con otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio, y/o en pacientes con eventos intercurrentes.

Antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, se deberá evaluar la relación beneficio/riesgo. Los principales factores de riesgo de hiperpotasemia que deberán considerarse son:

- Diabetes mellitus,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

- Insuficiencia renal,
- Edad (>70 años),
- Combinación con uno o más medicamentos adicionales que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio.
- Sustitutos de la sal que contienen potasio,
- Diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos (AINE, incluidos inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus), y trimetoprima.
- Eventos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento de la condición renal (por ej., enfermedades infecciosas), lisis celular (por ej., isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, trauma extenso).

En estos pacientes se deberán controlar cuidadosamente los niveles séricos de potasio

**Anestesia y cirugía**

En pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede producirse hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy rara vez, la hipotensión puede ser tan grave como para justificar el uso de líquidos intravenosos y/o vasopresores.

**Precauciones de uso****Excipientes:**

Debido a la presencia de lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, malabsorción de glucosa-galactosa, o deficiencia de lactasa de Lapp no deberán tomar este medicamento.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se observaron interacciones entre los dos componentes de esta combinación de dosis fijas en ensayos clínicos.

**Interacciones comunes de la combinación.**

No se realizaron estudios de interacción medicamentosa.

**Interacciones que deberán tenerse en cuenta con el uso concomitante*****Otros medicamentos antihipertensivos***

El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto hipotensor de BLOX AM.

**Medicamentos con potencial hipotensor**

En función de sus propiedades farmacológicas, se puede esperar que los siguientes medicamentos puedan potenciar los efectos hipotensores de todos los antihipertensivos, incluyendo BLOX AM, por ej. baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, el alcohol puede empeorar la hipotensión ortostática.

**Corticoides (vía sistémica)**

Reducción del efecto antihipertensivo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS***Interacciones relacionadas con candesartán*

Los compuestos investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (es decir, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se identificaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con estos medicamentos.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos (por ej. heparina) que pueden aumentar los niveles de potasio.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos (por ej. heparina) puede aumentar los niveles de potasio. Se deberá controlar el potasio según corresponda.

**Litio**

Se informaron aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede ocurrir con los ARAII. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si la combinación fuera necesaria, se recomienda un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

**AINE**

Cuando se administran ARAII simultáneamente con antiinflamatorios no esteroides (AINE) (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINE no selectivos), el efecto antihipertensivo puede atenuarse.

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARAII y AINE puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico especialmente en pacientes con deterioro de la función renal preexistente. La combinación deberá administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Se deberá hidratar adecuadamente a los pacientes y considerar el control de la función renal después de iniciado el tratamiento concomitante y de ahí en adelante en forma periódica.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Los datos de los ensayos clínicos demostraron que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén está asociado con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo fármaco que actúe sobre el RAAS.

*Interacciones relacionadas con amlodipino*

Efectos de otros medicamentos sobre el amlodipino:

**Inhibidores de la CYP3A4**

El uso concomitante de amlodipino e inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición al amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones PK puede ser más pronunciada en ancianos. Por lo tanto, puede requerirse seguimiento clínico y ajuste de la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

La claritromicina es un inhibidor de la CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en los pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda observación rigurosa de los pacientes cuando amlodipino se coadministra con claritromicina.

**Inductores de la CYP3A4**

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar la biodisponibilidad en algunos pacientes y causar aumento de los efectos hipotensores.

Con la coadministración de inductores conocidos de la CYP3A4, la concentración plasmática del amlodipino puede variar. Por lo tanto, se deberá controlar la presión arterial y considerar una regulación de la dosis durante o después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes de la CYP3A4 (por ej. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

**Dantroleno (infusión)**

En animales, se observaron fibrilación ventricular y colapso circulatorio fatales asociados con hiperpotasemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de antagonistas del calcio como el amlodipino en pacientes propensos a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos del amlodipino sobre otros medicamentos:

Los efectos hipotensores del amlodipino aumentan los efectos hipotensores de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

**Tacrolimus**

Existe riesgo de aumento de los niveles de tacrolimus en sangre cuando se coadministra con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere seguimiento de los niveles de tacrolimus en sangre y ajuste de la dosis de tacrolimus cuando corresponda.

**Ciclosporina**

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones valle (0% - 40% en promedio) de ciclosporina. Se deberá considerar el seguimiento de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal tratados con amlodipino, y reducir las dosis de ciclosporina según sea necesario.

**Simvastatina**

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con el uso de simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes tratados con amlodipino.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

En estudios clínicos de interacción, el amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina ni warfarina.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**EmbarazoEn relación con candesartán

No se recomienda el uso de ARAII durante el primer trimestre de embarazo. El uso de ARAII está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Si bien no existen datos epidemiológicos controlados del riesgo con los ARAII, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que la continuidad del tratamiento con ARAII se considere esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deberán cambiar a otros tratamientos antihipertensivos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique embarazo, el tratamiento con ARAII deberá interrumpirse de inmediato y, si corresponde, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAII durante el segundo y tercer trimestre produce fetotoxicidad (deterioro de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) en humanos.

Si la exposición a los ARAII ocurriera a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda control ecográfico de la función renal y del cráneo.

Los hijos de madres que hayan recibido ARAII deberán ser observados rigurosamente para detectar hipotensión.

En relación con amlodipino

No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo humano.

En los estudios en animales, se observó toxicidad reproductiva con dosis altas.

El uso durante el embarazo sólo se recomienda si no existe otra alternativa más segura y cuando la enfermedad en sí conlleve mayor riesgo para la madre y el feto.

LactanciaEn relación con candesartán

Debido a la falta de información disponible sobre el uso de candesartán durante la lactancia, no se recomienda su uso y durante la lactancia se prefieren tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, en especial cuando se amamanta a un bebé recién nacido o prematuro.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**En relación con amlodipino

El amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se estimó con un rango intercuartílico del 3 – 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto del amlodipino en los lactantes. Se debe tomar la decisión de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con amlodipino teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento con amlodipino para la madre.

FertilidadEn relación con amlodipino

Se informaron cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales de calcio. Los datos clínicos del efecto potencial del amlodipino sobre la fertilidad son insuficientes. En un estudio en ratas se hallaron efectos adversos sobre la fertilidad en machos.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria**

No se realizaron estudios de los efectos del candesartán sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria. Sin embargo, debería tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos o cansancio durante el tratamiento con candesartán.

El amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria. Si los pacientes tratados con amlodipino experimentan mareos, cefalea, cansancio o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada. Se recomienda precaución en especial al inicio del tratamiento.

**Efectos no deseados**Combinación de dosis fija

No se realizaron estudios clínicos. A continuación, se describen los efectos no deseados observados para los principios activos individuales.

Las reacciones adversas informadas previamente con uno de los componentes individuales (candesartán o amlodipino) también pueden ser reacciones adversas potenciales con BLOX AM, aunque no se hayan observado en ensayos clínicos

Candesartán*Tratamiento de la hipertensión*

En un análisis combinado de los datos de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetil se definieron en función de una incidencia de eventos adversos con candesartán cilexetil al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo. De acuerdo con esta definición, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron mareos/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

Las frecuencias usadas en las tablas son: 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  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

| Clase de órgano o sistema                             | Frecuencia  | Efecto no deseado   |
|---|-------------|---|
| Infecciones e infestaciones                           | Frecuente   | Infección respiratoria  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático       | Muy rara    | Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis                               |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición          | Muy rara    | Hiperpotasemia, hiponatremia  |
| Trastornos del sistema nervioso                       | Frecuentes  | Mareos/vértigo, cefalea   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos   | Muy rara    | Tos   |
| Trastornos gastrointestinales                         | Muy rara    | Náuseas   |
|   | Desconocida | Diarrea   |
| Trastornos hepatobiliares                             | Muy rara    | Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo         | Muy rara    | Angioedema, erupción, urticaria, prurito                                |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy rara    | Dolor de espalda, artralgia, mialgia                                    |
| Trastornos renales y urinarios                        | Muy rara    | Deterioro renal, incluida insuficiencia renal en pacientes susceptibles |

#### *Hallazgos de laboratorio*

Al igual que para otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se observaron pequeñas disminuciones de la hemoglobina. Por lo general, no es necesario el control de rutina de las variables de laboratorio en pacientes que reciben candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal se recomienda el control periódico de los niveles séricos de potasio y creatinina.

#### *Amlodipino*

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia durante el tratamiento son somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, enrojecimiento, dolor abdominal náuseas, hinchazón de tobillos, edema y cansancio.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

| Clase de órgano o sistema | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---------------------------|------------|---------------------|
|---------------------------|------------|---------------------|

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

|   |                |   |
|---|----------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Muy rara       | Leucocitopenia, trombocitopenia   |
| Trastornos del sistema inmunológico                 | Muy rara       | Reacciones alérgicas  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición        | Muy rara       | Hiperglucemia   |
| Trastornos psiquiátricos                            | Poco frecuente | Insomnio, cambios del estado de ánimo (incluida ansiedad), depresión  |
|   | Rara           | Confusión   |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Frecuente      | Somnolencia, mareos, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)  |
|   | Poco frecuente | Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia  |
|   | Muy rara       | Hipertonia, neuropatía periférica   |
|   | Desconocida    | Síndrome extrapiramidal   |
| Trastornos oculares                                 | Poco frecuente | Alteración de la visión (incluida diplopía)   |
| Trastornos del oído y del laberinto                 | Poco frecuente | Tinnitus  |
| Trastornos cardíacos                                | Frecuente      | Palpitaciones   |
|   | Poco frecuente | Arritmia (incluidas bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)                               |
|   | Muy rara       | Infarto de miocardio  |
| Trastornos vasculares                               | Frecuente      | Enrojecimiento  |
|   | Poco frecuente | Hipotensión   |
|   | Muy rara       | Vasculitis  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuente      | Disnea  |
|   | Poco frecuente | Tos, rinitis  |
| Trastornos gastrointestinales                       | Frecuente      | Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluidos diarrea y estreñimiento) |
|   | Poco frecuente | Vómitos, boca seca  |
|   | Muy rara       | Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival   |
| Trastornos hepatobiliares                           | Muy rara       | Hepatitis, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas *  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Poco frecuente | Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, <u>urticaria</u>        |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

|   |                |  |
|---|----------------|--|
|   | Muy rara       | Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad |
|   | Desconocida    | Necrólisis epidérmica tóxica   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo           | Frecuente      | Hinchazón de tobillos  |
|   | Poco frecuente | Artralgia, mialgia, calambres, dolor de espalda  |
| Trastornos renales y urinarios                                  | Poco frecuente | Trastorno miccional, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria   |
| Trastornos del aparato reproductor y las mamas                  | Poco frecuente | Impotencia, ginecomastia   |
| Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración | Muy frecuente  | Edema  |
|   | Frecuente      | Cansancio, astenia   |
|   | Poco frecuente | Dolor de pecho, dolor, malestar general  |
| Pruebas complementarias   | Poco frecuente | Aumento de peso, reducción de peso   |

\*principalmente compatible con colestasis. Se informaron casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

### **Sobredosis**

La experiencia de sobredosis intencional en humanos es limitada.

#### *Síntomas*

Los datos disponibles indican que una sobredosis importante de amlodipino podría causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se ha informado hipotensión sistémica marcada probablemente prolongada, incluso con shock, con desenlace fatal.

En función de las consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de una sobredosis de candesartán probablemente sea hipotensión sintomática y mareos. En informes de casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetil) los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

#### *Tratamiento*

En caso de hipotensión sintomática, se deberá instituir tratamiento sintomático y control de los signos vitales. Se deberá colocar al paciente en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, deberá aumentarse el volumen plasmático mediante la infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Pueden administrarse simpaticomiméticos si las medidas antes mencionadas no son suficientes.

Candesartán no se elimina por hemodiálisis.

La hipotensión clínicamente significativa causada por una sobredosis de amlodipino requiere soporte cardiovascular activo que incluya control frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y al gasto urinario.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no existan contraindicaciones para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

En algunos casos puede justificarse el lavado gástrico. En voluntarios sanos, se demostró que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino reduce la tasa de absorción del amlodipino.

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas del amlodipino, es improbable que la diálisis sea beneficiosa.

**Propiedades farmacológicas****Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II y antagonistas de los canales de calcio; Código ATC: C09DB07.

BLOX AM combina dos fármacos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: candesartán cilexetil, un antagonista de los receptores de angiotensina II, y amlodipino, un antagonista de los canales de calcio dihidropiridínico, amlodipino.

La combinación de estas sustancias tiene un efecto antihipertensivo aditivo, con una mayor reducción de la presión arterial que cualquiera de los fármacos solo.

**Candesartán cilexetil**

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, de la insuficiencia cardíaca y de otros trastornos cardiovasculares. También participa en la patogénesis de la hipertrofia y del daño de órgano blanco. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, como la vasoconstricción, la estimulación de la aldosterona, la regulación de la homeostasis del sodio y del agua, y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor tipo 1 (AT1).

El candesartán cilexetil es una prodroga adecuada para uso oral. Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción gastrointestinal. El candesartán es un ARAII, selectivo para los receptores AT1, con fuerte unión a y lenta disociación del receptor. No posee actividad agonista.

El candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No existe efecto sobre la ECA ni potenciación de la bradiquinina o la sustancia P. En los ensayos clínicos controlados que compararon candesartán con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en los pacientes que recibían candesartán cilexetil. El candesartán no se une a otros receptores o canales iónicos importantes en la regulación cardiovascular ni los bloquea. El antagonismo de los receptores de angiotensina II (AT1) produce aumentos relacionados con la dosis en los niveles plasmáticos de renina, en los niveles de angiotensina I y angiotensina II, y una disminución en la concentración plasmática de la aldosterona.

**Hipertensión**

En la hipertensión, el candesartán produce una reducción prolongada y dosis-dependiente de la presión arterial. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. No existen indicios de hipotensión grave o exagerada con la primera dosis ni efecto rebote tras la interrupción del tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

Después de la administración de una sola dosis de candesartán cilexetil, el efecto antihipertensivo generalmente comienza dentro de las 2 horas. Con el tratamiento continuo, gran parte de la reducción de la presión arterial con cualquiera de las dosis por lo general se logra dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. De acuerdo con un metaanálisis, el efecto adicional promedio de un aumento de la dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día fue pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes puede esperarse un efecto superior al promedio. La administración de candesartán cilexetil una vez al día proporciona reducción efectiva y constante de la presión arterial durante 24 horas, con escasa diferencia entre los efectos pico y valle durante el intervalo entre las dosis.

Se compararon el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán en dos estudios doble ciego aleatorizados en 1.268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con 32 mg de candesartán cilexetil una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con 100 mg de losartán potásico una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial, 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Cuando candesartán cilexetil se usa junto con hidroclorotiazida, la reducción de la presión arterial es aditiva. También se observa un aumento del efecto antihipertensivo cuando candesartán cilexetil se combina con amlodipino o felodipina.

Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un efecto antihipertensivo menos pronunciado en pacientes de raza negra (usualmente una población con niveles bajos de renina) que en pacientes de otras razas. Esto también ocurre con candesartán. En un ensayo clínico abierto en 5.156 pacientes con hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en pacientes de raza negra que en los de otras razas (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

El candesartán aumenta el flujo sanguíneo renal y no modifica o aumenta la tasa de filtración glomerular mientras que la resistencia vascular renal y la fracción de filtración disminuyen. En un estudio clínico de 3 meses en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetil redujo la excreción urinaria de albúmina (relación albúmina/creatinina, media 30%, IC del 95% 15-42%). Actualmente no existen datos sobre el efecto del candesartán sobre la progresión a nefropatía diabética.

Los efectos de candesartán cilexetil 8-16 mg (dosis media, 12 mg), una vez al día, sobre la morbimortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado con 4.937 pacientes ancianos (70-89 años de edad; el 21% tenía 80 años de edad o más) con hipertensión leve a moderada seguidos durante una media de 3,7 años (Estudio de función cognitiva y pronóstico en ancianos). Los pacientes recibieron candesartán cilexetil o placebo con otro tratamiento antihipertensivo agregado según necesidad. La presión arterial disminuyó de 166/90 a 145/80 mmHg en el grupo de candesartán y de 167/90 a 149/82 mmHg en el grupo de control. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el criterio de valoración principal, eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal e infarto de miocardio no fatal). Hubo 26,7 eventos por 1000 años-paciente en el grupo de candesartán versus 30,0 eventos por 1000 años-paciente en el grupo de control (riesgo relativo 0,89; IC del 95% 0,75 a 1,06;  $p = 0,19$ ).

Dos amplios estudios controlados aleatorizados (ONTARGET (Ensayo de criterio de valoración global de en curso de telmisartán solo y en combinación con ramipril) y VA NEPHRON-D (Estudio de nefropatía en diabetes del Veterans Affairs) examinaron el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

En estos estudios no se demostró efecto beneficioso significativo en los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deberán usarse simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

El ALTITUDE (Prueba clínica de aliskirén en la diabetes tipo 2 usando parámetros de enfermedad cardiovascular y renal) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de agregar aliskirén a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA 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 fue finalizado prematuramente debido a un aumento del riesgo de resultados adversos. Tanto las muertes por causas cardiovasculares como los accidentes cerebrovasculares fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo placebo, y se informaron eventos adversos y eventos adversos serios de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el grupo placebo.

**Amlodipino**

El amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de canales lentos o antagonista de iones de calcio) e inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo liso cardíaco y vascular.

El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se debe a un efecto relajante directo del músculo liso vascular. El mecanismo preciso por el cual el amlodipino alivia la angina no se ha determinado por completo, pero el amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

1) El amlodipino dilata las arteriolas periféricas y, por ende, reduce la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón. Debido a que la frecuencia cardíaca se mantiene estable, este alivio de la carga cardíaca reduce el consumo de energía del miocardio y los requerimientos de oxígeno.

2) Es probable que el mecanismo de acción del amlodipino también involucre la dilatación de las principales arterias coronarias y arteriolas coronarias, tanto en áreas normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

**Efectos farmacodinámicos**

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día proporciona reducciones clínicamente significativas de la presión arterial tanto en posición supina como de pie durante las 24 horas. Debido a su lento comienzo de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, una sola administración diaria de amlodipino aumenta el tiempo de ejercicio total, el tiempo hasta el comienzo de la angina, y el tiempo hasta una depresión de 1 mm en el segmento ST, y reduce tanto la frecuencia de las crisis de angina como del consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

El amlodipino no estuvo asociado con efectos metabólicos adversos ni cambios en los lípidos plasmáticos y su uso es adecuado en pacientes con asma, diabetes, y gota.

***Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca***

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

En estudios hemodinámicos y los ensayos clínicos controlados basados en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA se demostró que el amlodipino no causaba deterioro clínico determinado por la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA se demostró que el amlodipino no causaba aumento del riesgo de mortalidad o morbimortalidad combinada con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos indicadores de enfermedad isquémica subyacente, que recibían dosis estables de inhibidores de la ECA, digital, y diuréticos, el amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, estuvo asociado con un aumento de los informes de edema pulmonar.

*Ensayo de tratamiento para prevenir el ataque cardíaco (ALLHAT)*

Se realizó un estudio de morbimortalidad doble ciego aleatorizado denominado Ensayos de tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente para prevenir el ataque cardíaco (ALLHAT) para comparar los tratamientos farmacológicos más nuevos: amlodipino 2,5-10 mg/d (antagonistas del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al uso de diuréticos tiazida, clortalidona 12,5-25 mg/d en la hipertensión leve a moderada. En total se aleatorizaron 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o más y se los siguió durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional para CC, que incluía: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previo (> 6 meses antes de la incorporación al estudio) o documentación de otra ECV aterosclerótica (en general, 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), C-HDL <35 mg/dL (11,6%), hipertrofia del ventrículo izquierdo diagnosticada mediante electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), tabaquismo (21,9%).

El criterio de valoración principal era una combinación de CC fatal o infarto de miocardio no fatal. No hubo diferencia significativa en el criterio de valoración principal entre el tratamiento con amlodipino y el tratamiento con clortalidona: RR 0,98; IC del 95% (0,90-1,07); p=0,65.

Entre los criterios de valoración secundarios, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino que en el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38; IC del 95% [1,25-1,52] p<0,001). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento con amlodipino y el tratamiento con clortalidona. RR 0,96; IC del 95% [0,89-1,02] p=0,20.

**Propiedades farmacocinéticas***Candesartán cilexetil*Absorción y distribución

Tras la administración oral, el candesartán cilexetil se convierte en el principio activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta del candesartán es de aproximadamente el 40% después de una solución oral de candesartán cilexetil. La biodisponibilidad relativa de la formulación de cápsulas en comparación con la misma solución oral es de aproximadamente el 34% con muy poca variabilidad. Por lo tanto, la biodisponibilidad absoluta estimada de la cápsula es del 14%. La media de la concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>) se alcanza 3-4 horas después de tomar la cápsula. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan de manera lineal con las dosis crecientes en el rango

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

de dosis terapéuticas. No se observaron diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética del candesartán. Los alimentos no afectan significativamente el área bajo la curva (AUC) de concentración sérica versus tiempo del candesartán.

El candesartán se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución del candesartán es de 0,1 L/kg. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del candesartán.

**Biotransformación y eliminación**

El candesartán se elimina principalmente sin cambios en la orina y la bilis y sólo en menor grado por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no indican efecto sobre la CYP2C9 y la CYP3A4. Sobre la base de los datos *in vitro*, no se esperaría interacción *in vivo* con fármacos cuyo metabolismo dependa de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450. La vida media terminal del candesartán es de aproximadamente 9 horas. No se observa acumulación después de la administración de dosis múltiples.

La depuración plasmática total de candesartán es de alrededor de 0,37 ml/min/kg, con una depuración renal de alrededor de 0,19 mL/min/kg. La eliminación renal de candesartán se produce tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetil marcado con <sup>14</sup>C, aproximadamente el 26% de la dosis se excreta en la orina como candesartán y el 7% como metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartán y el 10% como metabolito inactivo.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

En ancianos (mayores de 65 años), la C<sub>máx</sub> y el AUC del candesartán aumentan alrededor de un 50% y 80%, respectivamente, en comparación con sujetos jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de eventos adversos son similares después de una dosis de candesartán administrada en pacientes jóvenes y ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la C<sub>máx</sub> y el AUC del candesartán aumentaron alrededor del 50% y 70%, respectivamente, durante la administración repetida, pero la t<sub>1/2</sub> no varió en comparación con pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal grave fueron de alrededor del 50% y 110%, respectivamente. La t<sub>1/2</sub> terminal del candesartán es aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. El AUC de candesartán en pacientes en hemodiálisis fue similar a la observada en pacientes con insuficiencia renal grave. En ambos estudios, que incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, hubo un aumento en la media del AUC de candesartán de aproximadamente el 20% en un estudio y del 80% en el otro estudio. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Amlodipino**

**Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas:** Después de la administración oral de dosis terapéuticas, el amlodipino se absorbe bien con niveles máximos en sangre entre 6-12 horas posdosis. La biodisponibilidad absoluta se estimó entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. En los estudios *in vitro* se demostró que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas. La ingesta de alimentos no afecta la biodisponibilidad del amlodipino.

**Biotransformación/eliminación**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

La vida media de eliminación terminal en plasma es de alrededor de 35-50 horas y es compatible con una sola administración diaria. El amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado en metabolitos inactivos, con el 10% del compuesto original y el 60% de los metabolitos excretados en la orina.

Uso en la insuficiencia hepática

Se dispone de muy pocos datos clínicos sobre la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. En los pacientes con insuficiencia hepática, la depuración del amlodipino disminuye, lo que da lugar a una vida media más prolongada y un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60%.

Uso en ancianos

El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en ancianos y jóvenes. La depuración del amlodipino tiende a disminuir en pacientes ancianos, con aumentos resultantes en el AUC y la vida media de eliminación. Los aumentos en el AUC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo etario de los pacientes estudiados.

**Datos preclínicos de seguridad**

A continuación, se informan los datos preclínicos disponibles para los componentes de esta combinación de dosis fija.

Candesartán

No hubo evidencia de toxicidad sistémica anormal o en órganos blanco con dosis clínicamente relevantes. En los estudios preclínicos de seguridad, el candesartán tuvo efectos sobre los riñones y los parámetros de los eritrocitos con dosis altas en ratones, ratas, perros y monos. El candesartán produjo una reducción de los parámetros de los eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). El candesartán indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basofílicos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, con alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, el candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Estos cambios se consideraron causados por la acción farmacológica del candesartán. Para las dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

Se observó fetotoxicidad en fases avanzadas del embarazo.

Los datos de las pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que el candesartán no ejercerá actividad mutagénica ni clastogénica en condiciones de uso clínico.

No hubo evidencia de carcinogenicidad.

AmlodipinoToxicología reproductiva

En los estudios de reproducción en ratas y ratones se demostró retraso del parto, prolongación del trabajo de parto y disminución de la sobrevivencia de las crías con dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base mg/kg.

Deterioro de la fertilidad

No hubo efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) con dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces\* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg sobre una base mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio en ratas en el cual se trataron ratas macho con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable a la dosis en humanos sobre una base mg/kg, se halló disminución de los niveles plasmáticos de la hormona

**REF. RF1810051/22**

**REG. ISP F-27256/23**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**BLOX AM 16/5 CÁPSULAS**

folículoestimulante y de testosterona, así como también disminuciones en la densidad de los espermatozoides y en el número de espermátidas maduras y células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, en concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosis diarios de 0,5; 1,25; y 2,5 mg/kg/día, no presentaron evidencia de carcinogenicidad. La dosis máxima (para los ratones similar a y para las ratas dos veces\* la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg sobre una base mg/m<sup>2</sup>) se aproximó a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.

Los estudios de mutagenicidad no relevaron efectos relacionados con el fármaco a nivel genético o cromosómico.

\*En función de un paciente con un peso de 50 kg

**CONDICION DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

Mantener en su envase original y fuera del alcance de los niños

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.