

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/12,5 mg comprimidos EFG
Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/12,5 mg

Cada comprimido contiene 32 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 156 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/25 mg

Cada comprimido contiene 32 mg de candesartán cilexetilo y 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 143,8 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/ 12,5 mg son comprimidos de color marrón claro, moteados, oblongos, biconvexos, con el número ‘3’2 grabado en una de las caras y con una ranura en ambos lados.

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/ 25 mg son comprimidos de color marrón rojizo, moteados, oblongos, biconvexos, con el grabado ‘H 32’ en una de las caras y con una ranura en ambos lados.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán/hidroclorotiazida está indicado para:

- el tratamiento de la hipertensión primaria en pacientes adultos cuya presión arterial no está controlada de forma óptima con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz es un comprimido una vez al día.

Se recomienda realizar un ajuste de la dosis de los componentes individuales (candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida). Cuando sea clínicamente conveniente, se puede considerar la posibilidad de sustituir directamente la monoterapia por candesartán/hidroclorotiazida. Cuando se realice un cambio desde un tratamiento con hidroclorotiazida en monoterapia, se recomienda realizar un ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo. Candesartán/hidroclorotiazida se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no está controlada de forma adecuada con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia o dosis menores de candesartán/hidroclorotiazida.

El efecto antihipertensivo máximo se alcanza normalmente dentro de las primeras 4 semanas desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada.

Reducción del volumen intravascular

Se recomienda ajustar la dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (se puede considerar una dosis inicial de candesartán cilexetilo de 4 mg en estos pacientes).

Insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min/1,73 m² ASC (Área de Superficie Corporal)). Candesartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m² ASC) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Se recomienda ajustar la dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia hepática crónica de leve a moderada.

Candesartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de candesartán/hidroclorotiazida en niños y adolescentes desde nacimiento hasta los 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz se puede tomar con o sin alimentos.

La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

No existen interacciones clínicamente significativas con hidroclorotiazida y los alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a derivados de la sulfonamida. Hidroclorotiazida es un principio activo derivado de sulfonamida.
- 2º y 3º trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m² ASC).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

- Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.
- Gota.
- El uso concomitante de candesartán con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal (GFR <60 ml/min/1,73 m² ASC) (ver secciones 4.5 y 5.1.).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Existe 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 disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1.).

Si se considera imprescindible el tratamiento de bloqueo dual, 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 de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia renal

Como con otros medicamentos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles en tratamiento con candesartán/hidroclorotiazida (ver sección 4.3).

Trasplante renal

No se tiene experiencia sobre la administración de candesartán/hidroclorotiazida en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal.

Estenosis de la arteria renal

Otros medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden aumentar la urea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en casos de riñón único.

Reducción del volumen intravascular

En pacientes con reducción del volumen intravascular y/o depleción de sodio se puede producir hipotensión sintomática, tal y 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/hidroclorotiazida hasta que esta situación haya sido corregida.

Anestesia y cirugía

En los pacientes en tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía 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.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas se deben emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que se pueden producir alteraciones menores del balance hidro-electrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No se tiene experiencia clínica sobre la administración de candesartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral (cardiomielopatía obstructiva hipertrófica)

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 cardiomielopatía obstructiva hipertrófica.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden generalmente al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por tanto, no se recomienda el uso de candesartán/hidroclorotiazida en esta población.

Desequilibrio electrolítico

Se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio en los fluidos o en los electrolitos (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar elevaciones ligeras e intermitentes de las concentraciones séricas de calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de un hiperparatiroidismo latente. Antes de efectuar las pruebas para evaluar la función paratiroides, se debe discontinuar el tratamiento con tiazidas.

Hidroclorotiazida incrementa de forma dosis-dependiente la excreción urinaria de potasio, lo cual puede dar lugar a hipokalemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipokalemia puede estar aumentado en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis excesiva, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH).

El tratamiento con candesartán cilexetilo puede provocar hipopotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardiaca y/o insuficiencia renal. El uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida e inhibidores de la ECA, aliskirén, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio, sustitutos de la sal u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles séricos de potasio (p. ej., heparina sódica, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoaxazol), puede producir un incremento de los niveles séricos de potasio (ver sección 4.5). Se deben monitorizar los niveles de potasio de forma adecuada. Con el uso de tiazidas se ha observado un aumento de la excreción urinaria de magnesio, 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 antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con tiazidas se puede manifestar una diabetes mellitus latente. El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos. Sin embargo, a la dosis de candesartán/hidroclorotiazida contenida en este medicamento los efectos han sido mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar ataques de gota en pacientes susceptibles.

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). En caso de que se produzcan reacciones de fotosensibilidad durante el tratamiento, es recomendable finalizar

el mismo. En caso de que sea necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a radiaciones UVA artificiales.

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 pueden actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes en tratamiento 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).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden 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 la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y típicamente aparecen de horas a semanas después del inicio de la toma del medicamento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal es interrumpir la toma del medicamento lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece sin control. Entre los factores de riesgo para el desarrollo del glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden figurar los antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, [incluyendo candesartán/hidroclorotiazida] (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/hidroclorotiazida e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedades renales subyacentes, incluyendo la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema incluidos los ARA-II se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de que se produzcan efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Al igual que con cualquier antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin una historia de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con estas alteraciones.

Con el uso de diuréticos tiazídicos se ha observado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

El efecto antihipertensivo de candesartán/hidroclorotiazida se puede ver aumentado por el uso de otros medicamentos antihipertensivos.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar candesartán/hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este medicamento.

Candesartan/Hidroclorotiazida contiene lactosa y sodio

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Embarazo

Durante el embarazo, no se debe iniciar un tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se considere esencial, a aquellas pacientes que planeen quedarse embarazadas se les deberá sustituir por un tratamiento antihipertensivo alternativo que disponga de un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si es adecuado, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Advertencia a los deportistas

El uso de candesartán/hidroclorotiazida puede dar lugar a resultados positivos en las pruebas de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, y nifedipino. No se han identificado para candesartán cilexetilo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

El efecto reductor de los niveles de potasio de hidroclorotiazida se puede ver potenciado por otros medicamentos asociados con una pérdida de potasio e hipokalemia (p. ej., otros diuréticos caliuréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico, esteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH)).

El uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej., heparina sódica, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol), puede producir un incremento de los niveles séricos de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio de forma adecuada (ver sección 4.4).

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los efectos cardiotóxicos potenciales de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda la monitorización periódica de los

niveles de potasio cuando se administra candesartán/hidroclorotiazida con éstos medicamentos y con los siguientes medicamentos que se detallan a continuación que pueden inducir torsades de pointes:

- Antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilide, ibutilide),
- Algunos antipsicóticos (p. ej., tiorizadina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultropida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol),
- Otros medicamentos (p. ej., bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina y vincamina IV).

Se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la ECA o hidroclorotiazida. Puede tener lugar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. No se recomienda el uso de candesartán e hidroclorotiazida con litio. Si se considera necesaria la asociación, se recomienda una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran de forma simultánea inhibidores de la ECA y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de la angiotensina II 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, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

El efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida es amortiguado por los AINEs.

La absorción de hidroclorotiazida se reduce por colesterol o colestiramina.

El efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej., tubocurarina) puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una disminución de la excreción. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o vitamina D, se debén monitorizar las concentraciones de calcio séricas y ajustar la dosis de acuerdo a esta monitorización.

El efecto hiperglucémico de los β -bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por tiazidas.

Los agentes anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La hipotensión postural se puede ver agravada por la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Debido al riesgo de acidosis láctica inducida por un posible fallo renal funcional asociado al uso de hidroclorotiazida se debe utilizar metformina con precaución.

Hidroclorotiazida puede provocar un descenso de la respuesta arterial a las aminas presoras (por. ej. adrenalina), pero no lo suficiente como para eliminar el efecto presor.

Hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda especialmente con dosis altas de medios de contraste yodados.

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuremia y complicaciones en los pacientes con gota.

El tratamiento concomitante con baclofeno, amifostina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos puede provocar un aumento del efecto antihipertensivo y puede inducir hipotensión.

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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Antagonistas de receptores de Angiotensina II (ARA-II)

No se recomienda el uso de ARA-II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARA-II 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 la ECA durante el primer trimestre del 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 sobre el riesgo con inhibidores de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar con el tratamiento con un ARA-II, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas, deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que dispongan de un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARA-II e iniciar, si procede, un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA-II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARA-II a partir del segundo trimestre de 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, deben ser monitorizados estrechamente por si se produce hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Se dispone de una experiencia limitada sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios con animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológica de hidroclorotiazida, su utilización durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placental y puede ocasionar efectos fetales y neonatales como ictericia, trastornos del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No se debe utilizar hidroclorotiazida para el tratamiento del edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placental, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

No se debe utilizar hidroclorotiazida para el tratamiento de la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en raras situaciones en las que no se pueda utilizar otro tratamiento.

Lactancia

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II):

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de candesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda el uso de Candesartán/hidroclorotiazida Sandoz durante este periodo, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos, especialmente en el caso de recién nacidos o prematuros.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Las tiazidas a altas dosis causan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche materna. No se recomienda el uso de Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz durante la lactancia.

Embarazo

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, se debe tener en cuenta que ocasionalmente, se puede producir sensación de mareo y cansancio durante el tratamiento con este candesartán/hidroclorotiazida.

4.8. Reacciones adversas

En estudios clínicos controlados las reacciones adversas fueron leves y transitorias. Los casos de abandono del tratamiento debido a las reacciones adversas fueron similares para candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida (2,3-3,3%) y placebo (2,7-4,3%).

En los ensayos clínicos con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida, las reacciones adversas observadas se limitaron a aquellas notificadas previamente con candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida.

La tabla que aparece a continuación muestra las reacciones adversas con candesartán cilexetilo procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos, se observaron las siguientes reacciones adversas con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo:

Las frecuencias empleadas en las tablas de esta sección 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infeción respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperkalemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigos, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas, angioedema intestinal
	No conocidas	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática alterada o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 4.4)

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas notificadas durante la monoterapia con hidroclorotiazida, generalmente con dosis de 25 mg o superiores.

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia)
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alteraciones del sueño, depresión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, vértigo
	Raras	Parestesia
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa transitoria
	No conocidas	Derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Raras	Arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Angeitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
	Muy raras	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento
	Raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea, urticaria, reacciones de fotosensibilidad
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica
	No conocida	Lupus eritematoso sistémico Lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Espasmo muscular
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	No conocidas	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) *
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Glucosuria
	Raras	Disfunción renal y nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Debilidad
	Raras	Fiebre
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incrementos del colesterol y los triglicéridos
	Raras	Incrementos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina sérica

* 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

En base a consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de sobredosis de candesartán cilexetilo puede ser hipotensión sintomática y mareos. En notificaciones individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetilo) los pacientes se recuperaron sin ningún problema.

La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es una pérdida aguda de fluidos y electrolitos. Se pueden observar también síntomas tales como: mareo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmias ventriculares, sedación/alteración de la conciencia y calambres musculares.

Tratamiento

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con candesartán/hidroclorotiazida. No obstante, se sugieren las siguientes medidas en caso de sobredosis.

Cuando esté indicado, se debe considerar la posibilidad de inducir el vómito o proceder a un lavado gástrico. Si se produce hipotensión sintomática, se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente se debe colocar en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se debe aumentar el volumen plasmático mediante la perfusión de solución de cloruro sódico isotónica. Se debe valorar el equilibrio ácido y electrolítico sérico, y corregirlo en caso necesario. Si las medidas mencionadas no son suficientes, se deben administrar medicamentos simpaticomiméticos.

Candesartán no puede ser eliminado por hemodiálisis. Se desconoce en qué medida hidroclorotiazida puede ser eliminada por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09DA06.

Mecanismo de acción

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel en la fisiopatología de la hipertensión y de otras alteraciones cardiovasculares. También tiene un papel en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los efectos fisiológicos principales de la angiotensina II, tales como vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de sales y agua, y la estimulación del crecimiento celular, son mediados por el receptor de tipo 1 (AT₁).

Efectos farmacodinámicos

Candesartán cilexetilo es un profármaco que se convierte rápidamente en el principio activo candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores de tipo AT₁, con una fuerte unión y una lenta disociación de los mismos. No posee actividad agonista.

Candesartán no afecta a la ECA o a otros sistemas enzimáticos normalmente asociados con el uso de los inhibidores de la ECA. Puesto que no tiene efecto sobre la degradación de quininas, o sobre el metabolismo de otras sustancias, como la sustancia P, parece poco probable que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, puedan asociarse a incidencia de tos. En estudios clínicos controlados en los que se comparó candesartán cilexetilo con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue inferior en los pacientes tratados con candesartán cilexetilo. Candesartán no se fija ni bloquea otros receptores hormonales o canales

iónicos de conocida importancia en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la AT₁ da lugar a incrementos dosis-dependientes de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II, y a una disminución de la concentración plasmática de aldosterona.

Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de 8 a 16 mg (dosis media de 12 mg) de candesartán cilexetilo, una vez al día, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado en 4.937 pacientes de edad avanzada (con edades comprendidas entre 70-89 años de edad; 21% de 80 años de edad en adelante) con hipertensión leve a moderada a los que se les realizó un seguimiento durante una media de 3,7 años ("Study on Cognition and Prognosis in the Elderly"). Los pacientes fueron tratados con candesartán o placebo y otro tratamiento antihipertensivo adicional en caso necesario. La presión arterial disminuyó de 166/90 a 145/80 mmHg en el grupo con candesartán, y de 167/90 a 149/82 mmHg en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria, eventos cardiovasculares importantes (mortalidad cardiovascular, ictus no fatal e infarto de miocardio no fatal). En el grupo de candesartán se registraron 26,7 eventos por 1.000 pacientes-año frente a 30,0 eventos por 1.000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo 0,89, IC 95% de 0,75 a 1,06, p=0,19).

Hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa de sodio, principalmente en los túbulos distales renales, y aumenta la excreción de sodio, cloruros y agua. La excreción renal de potasio y magnesio aumenta de forma dosis-dependiente, mientras que el calcio se reabsorbe en mayor grado. Hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático y el líquido extracelular, y reduce el gasto cardíaco y la presión arterial. Durante un tratamiento prolongado, la reducción de la resistencia periférica contribuye a la disminución de la presión arterial.

Amplios estudios clínicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Candesartán e hidroclorotiazida tienen efectos antihipertensivos aditivos.

En pacientes hipertensos, candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida causa una reducción de la presión arterial efectiva dosis dependiente y de larga duración, sin que se produzca un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. No hay indicios de hipotensión grave o exagerada causada por la primera dosis, ni efecto rebote tras el cese del tratamiento. Después de la administración de una dosis única de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida, el inicio del efecto antihipertensivo tiene lugar en las 2 horas siguientes a la administración. Con un tratamiento continuado, la máxima reducción de la presión arterial se alcanza a las cuatro semanas y se mantiene durante todo el tratamiento. Una administración diaria de candesartán/hidroclorotiazida produce una reducción efectiva y suave de la presión arterial durante 24 horas, con pequeñas diferencias entre los efectos máximo y mínimo durante el intervalo de dosificación. En un estudio aleatorizado y doble ciego, una administración diaria de candesartán/hidroclorotiazida 16 mg/12,5 mg produjo una disminución significativamente superior y controló un número de pacientes significativamente mayor, que una combinación fija de 50 mg/12,5 mg una vez al día.

En dos estudios clínicos (aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, con grupos paralelos) en los que se incluían 275 y 1524 pacientes elegidos al azar, respectivamente, candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida a combinaciones 32 mg/12,5 mg y 32 mg/25 mg produjo una disminución de la presión arterial de 25/15 mmHg y 21/14 mmHg, respectivamente, y resultó significativamente más efectivo que los respectivos monocomponentes.

En un estudio clínico aleatorizado, doble-ciego, con grupos paralelos en el que se incluía a 1975 pacientes no controlados de forma adecuada con 32 mg de candesarán cilexetilo una vez al día, la adición de 12,5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida produjo una disminución adicional de la presión arterial. La combinación de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida a dosis de 32mg/25 mg demostró ser significativamente más efectiva que la combinación a dosis de 32 mg/12,5 mg y una disminución general de la presión arterial de 16/10 mmHg y 13/9 mmHg, respectivamente.

Candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida tiene una eficacia similar en todos los pacientes, independientemente de su edad o sexo.

Actualmente, no se dispone de datos sobre el uso de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida en pacientes con enfermedades renales o nefropatías, disminución de la función ventricular izquierda/insuficiencia cardíaca congestiva y post-infarto de miocardio.

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 Nephrology 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 a 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, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hipertotasemia, lesión renal aguda 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, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no se deben utilizar en forma concomitante 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 aliskirén 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 aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hipertotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

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).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de candesartán/cilexetilo e hidroclorotiazida no tiene efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de cada medicamento.

Absorción y distribución

Candesartán cilexetilo

Después de su administración oral, candesartán cilexetilo es convertido en el principio activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es aproximadamente del 40% después de la administración oral de una solución de candesartán cilexetilo. La biodisponibilidad relativa de una formulación de candesartán cilexetilo en comprimidos, en comparación con la misma solución oral, es aproximadamente del 34 % con muy poca variabilidad. La concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en 3 o 4 horas después de la ingesta del comprimido.

Las concentraciones séricas de candesartán aumentan de forma lineal al incrementar las dosis dentro del intervalo terapéutico de dosificación. No se han observado diferencias de la farmacocinética de candesartán relacionadas con el sexo. El área bajo la curva de las concentraciones séricas de candesartán respecto al tiempo (AUC) no está afectada significativamente por los alimentos.

Candesartán se une en gran medida a proteínas plasmáticas (más de un 99%). El volumen de distribución aparente de candesartán es de 0,1 l/kg.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es rápidamente absorbida a partir del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 70%. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción en aproximadamente un 15%. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema marcado.

La unión de hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 60%. El volumen de distribución aparente es aproximadamente de 0,8 l/kg.

Biotransformación y eliminación

Candesartán cilexetilo

Candesartán se elimina principalmente inalterado en orina y bilis, sólo una pequeña proporción es eliminado por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no indican ningún efecto sobre CYP2C9 y CYP3A4. En base a los datos *in vitro*, no es de esperar que se produzca ninguna interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo dependa de los isoenzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de candesartán es de aproximadamente 9 horas. No se produce acumulación tras su administración repetida. La semivida de candesartán no varía (aproximadamente 9 h) después de la administración de candesartán cilexetilo en combinación con hidroclorotiazida. No se produce acumulación adicional de candesartán tras la administración repetida de la combinación en comparación con candesartán en monoterapia.

El aclaramiento plasmático total de candesartán es de aproximadamente 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de alrededor de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán tiene lugar por filtración glomerular y por secreción tubular activa. Despues de una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado con ^{14}C , aproximadamente un 26% de la dosis fue excretada en orina como candesartán, y un 7%

como metabolito inactivo, mientras que aproximadamente un 56% de la dosis se recuperó en heces como candesartán y un 10% como metabolito inactivo.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida no se metaboliza, y se excreta casi totalmente de forma inalterada por filtración glomerular y por secreción tubular activa. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de hidroclorotiazida es de aproximadamente 8 horas. Aproximadamente, el 70% de una dosis oral es eliminada en orina en 48 horas. La vida media de hidroclorotiazida no varía (aproximadamente 8 h) después de la administración de hidroclorotiazida en combinación con candesartán cilexetilo. No se produce acumulación de hidroclorotiazida tras la administración repetida de la combinación en comparación con hidroclorotiazida en monoterapia.

Poblaciones especiales

Candesartán cilexetilo

En sujetos de edad avanzada (más de 65 años), la C_{max} y la AUC de candesartán están aumentadas aproximadamente un 50% y 80%, respectivamente en comparación con sujetos jóvenes. No obstante, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de reacciones adversas son similares después de la administración de una dosis de candesartán/hidroclorotiazida en sujetos jóvenes o de edad avanzada (ver sección 4.2).

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la C_{max} y la AUC de candesartán aumentaron con la administración repetida en aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, pero la $t_{1/2}$ terminal no se modificó, en comparación con pacientes con la función renal normal. Las correspondientes variaciones en pacientes con insuficiencia renal grave fueron aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La $t_{1/2}$ terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a la de los pacientes con insuficiencia renal grave.

En dos estudios, que incluían pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se produjo un aumento de la concentración AUC de candesartán de aproximadamente el 20% en uno de los estudios y del 80% en el otro estudio (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Hidroclorotiazida

La $t_{1/2}$ terminal de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se produjeron efectos tóxicos cualitativos nuevos con la combinación, en comparación con los observados para cada componente. En estudios preclínicos de seguridad, candesartán a dosis elevadas tuvo efectos sobre los riñones y sobre los parámetros relacionados con los eritrocitos, en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán causó una reducción de los parámetros relacionados con los eritrocitos (nº de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito). Los efectos sobre los riñones (tales como: regeneración, dilatación y basofilia tubular; incremento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) inducidos por candesartán podrían ser secundarios al efecto hipotensor provocando alteraciones de la perfusión renal. La adición de hidroclorotiazida potencia la nefotoxicidad de candesartán. Además, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios eran causados por la acción farmacológica de candesartán, y que tenían poca relevancia clínica.

Se ha observado fetotoxicidad de candesartán en las últimas etapas del embarazo.

La adición de hidroclorotiazida no afectó de forma significativa el desarrollo fetal en los estudios realizados en ratas, ratones o conejos (ver sección 4.6).

Tanto candesartán como hidroclorotiazida muestran actividad genotóxica a concentraciones/dosis muy elevadas. Los datos obtenidos en las pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* indican que es improbable que candesartán ejerza actividad mutagénica o clastogénica en las condiciones de uso clínico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/12,5 mg:

Lactosa monohidrato
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Almidón de maíz
Povidona K30
Carragenina (E407)
Croscarmelosa sódica
Esterato de magnesio

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32mg/25 mg:

Lactosa monohidrato
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Almidón de maíz
Povidona K30
Carragenina (E407)
Croscarmelosa sódica
Esterato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Periodo de validez tras la primera apertura del frasco:

3 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Para las condiciones de almacenamiento tras la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32mg/12,5 mg:

Blister Al/Al con desecante: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ó 300 comprimidos.

Frasco de comprimidos de HDPE con tapa de PP y desecante: 56 ó 100 comprimidos.

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32mg/25 mg:

Blister Al/Al con desecante: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ó 300 comprimidos.

Frasco de comprimidos de HDPE con tapa de PP y desecante: 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Centro Empresarial Parque Norte

Edificio Roble

C/ Serrano Galvache, 56

28033 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/12,5 mg comprimidos EFG.Nº Registro: 77350

Candesartán/Hidroclorotiazida Sandoz 32 mg/25 mg comprimidos EFG.Nº Registro: 77349

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

Fecha de la primera autorización: 01/04/2013

Fecha de la renovación: 28/05/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025

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