

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Karbicombi 8 mg/12,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 8 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido: lactosa 73,06 mg/comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Karbicombi 8 mg/12,5 mg son comprimidos blancos, biconvexos, ovalados, con ranura en un lado. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Karbicombi está indicado en el:

Tratamiento de hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no esté controlada de forma adecuada con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología en hipertensión

La dosis recomendada de Karbicombi es de un comprimido una vez al día.

Se recomienda un ajuste de la dosis cuando se toma conjunto con algún de los componentes por separado (candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida). Cuando sea clínicamente conveniente, podrá considerarse la posibilidad de sustituir la monoterapia por Karbicombi. Cuando se realice un cambio desde un tratamiento con hidroclorotiazida en monoterapia, se recomienda realizar un ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo. Se puede administrar Karbicombi a pacientes cuya presión arterial no está controlada de forma adecuada con candesartán cilexetilo o dosis menores de Karbicombi.

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

Poblaciones especiales

Pacientes en edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Reducción del volumen intravascular

Se recomienda ajustar las dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con riesgo de hipotensión, como en 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 las dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 80 ml / min / 1,73 m² BSA)

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 las dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada enfermedad hepática crónica. Karbicombi no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver sección 4.3).

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Karbicombi en niños y adolescentes menores de 18 años.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Karbicombi se puede tomar con o sin alimentos.

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

No existe interacción clínicamente significativa entre hidroclorotiazida y los alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a medicamentos derivados de la sulfonamida. Hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida.
- Segundo y tercer trimestre de 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 Karbicombi con medicamentos que contengan aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes melitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Si la terapia de bloqueo dual se considera absolutamente necesaria, sólo debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y bajo un control estricto y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión

arterial. Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia renal

Como con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con Karbicombi (ver sección 4.3).

Trasplante renal

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

Estenosis de la arteria renal

Otros medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina-aldosterona, por ejemplo, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII), pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral, o estenosis de la arteria de un riñón único.

Reducción del volumen intravascular

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

Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados 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

Los diuréticos tiazídicos deberán emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores del equilibrio hidroelectrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No se tiene experiencia sobre la administración de candesartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

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

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

Hiperaldosteronismo primario

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

Desequilibrio electrolítico

Al igual que en todos los casos en que se recibe terapia diurética, deberán efectuarse determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, puede causar un desequilibrio en hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

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

La hidroclorotiazida incrementa de forma dosis-dependiente la excreción urinaria de potasio, lo cual puede resultar en hipopotasemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis excesiva, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticoesteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

El tratamiento con candesartán cilexetilo podría producir hiperpotasemia, especialmente en presencia de una insuficiencia cardíaca y/o renal. El uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida e inhibidores de la ECA, aliskiren, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden incrementar las concentraciones séricas de potasio (p. ej., heparina sódica, co-trimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol), puede producir un incremento de los niveles séricos de potasio.

Con el uso de medicamentos tiazídicos se ha observado un aumento de la excreción de magnesio en orina, que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Efectos metabólicos y endocrinos

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

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Se recomienda interrumpir el tratamiento si se produce una reacción de fotosensibilidad. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Efectos generales

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedades renales subyacentes, incluyendo la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan dicho sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede conducir a infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin una historia de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con estas alteraciones. Con el uso de medicamentos tiazídicos se ha observado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

El efecto antihipertensivo de candesartán/hidroclorotiazida se puede mejorar con otro antihipertensivo.

Advertencias sobre excipientes

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

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un ARAII durante el embarazo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Cáncer de piel no-melanoma

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

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

Uso en deportistas

Este medicamento contiene hidroclorotiazida que puede dar un resultado positivo 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 farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida y nifedipino. No se han identificado para candesartán cilexetilo interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por otros fármacos asociados con pérdida de potasio e hipopotasiemia (p. ej., otros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico, esteroides, ACTH). El uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio (p. ej., heparina sódica, co-trimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol), pueden producir incrementos del potasio sérico. Se recomienda una monitorización periódica del potasio sérico (ver sección 4.4).

La hipopotasiemia e hipomagnesiemia inducida por los diuréticos predispone a los potenciales efectos cardiotoxicos de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda una monitorización periódica del potasio sérico cuando se administra candesartán/hidroclorotiazida con este tipo de fármacos y con los siguientes productos medicinales que predisponen a torsades de pointes:

- Antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de la clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).

- Otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio e inhibidores de ECA o hidroclorotiazida. Puede tener lugar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, por tanto, se recomienda una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio, cuando se utilizan ambos fármacos concomitantemente.

Cuando se administran de forma concomitante fármacos antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antiinflamatorios no esteroideos (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 ancianos. 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 está reducida por colestipol 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 excreción disminuida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o Vitamina D, deberán monitorizarse las concentraciones de calcio séricas y ajustarse la dosis de acuerdo a esta monitorización.

El efecto hiperglucémico de los bloqueadores beta y del diazóxido puede ser potenciado por los fármacos tiazídicos.

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 la amantadina.

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

La hipotensión postural puede agravarse por la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

El tratamiento con un diurético tiazídico puede empeorar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de fármacos antidiabéticos, incluyendo la insulina. La metformina debe usarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible fallo renal funcional ligado a hidroclorotiazida.

Hidroclorotiazida puede causar un descenso de la respuesta arterial a las aminas presoras (p. ej., adrenalina), pero no suficientemente 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 hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

El uso concomitante con medicamentos como baclofeno, amifostina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos pueden disminuir como efecto la presión arterial y pueden aumentar el riesgo de hipotensión.

Los datos de ensayos clínicos demuestran que el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) debido al uso combinado de los inhibidores-ECA, antagonistas del receptor angiotensina II o aliskireno está asociado con una mayor frecuencia de reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y descenso de la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con el uso de un agente único que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II): No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII 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 de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fototoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Existen datos limitados sobre la experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios sobre animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede comprometer el flujo sanguíneo útero-placentario y puede producir desequilibrios electrolíticos, trombocitopenia, e ictericia en el feto o neonato.

No se recomienda el uso de hidroclorotiazida para tratar edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin que haya un efecto beneficioso para el transcurso de la enfermedad.

No se recomienda el uso de hidroclorotiazida para tratar hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo en determinadas situaciones en las que no pueda ser utilizado otro tratamiento.

Lactancia:

Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs):

Puesto que no existe información relativa a la utilización de candesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, se recomienda no administrar candesartán/hidroclorotiazida durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta por la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas en grandes cantidades provocando diuresis intensa pueden inhibir la lactancia. No se recomienda el uso de candesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si candesartán/hidroclorotiazida se usa durante la lactancia, las dosis se deben mantener lo más bajas posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producirse sensación de vértigo y cansancio durante el tratamiento con candesartán/hidroclorotiazida.

4.8. Reacciones adversas

En estudios clínicos controlados con Karbicombi los efectos secundarios fueron leves y transitorios. Los casos de abandono del tratamiento debido a efectos adversos fueron similares para Karbicombi (2,3-3,3 %) y placebo (2,7-4,3 %).

En un análisis de los datos de los ensayos clínicos con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida, las reacciones adversas se limitaron a aquellas que hubieran sido notificadas previamente con Karbicombi.

La tabla de abajo presenta reacciones adversas con candesartán cilexetilo observadas en la las pruebas clínicas y experiencia post-comercialización.

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos, se observaron las siguientes reacciones adversas con candesartán cilexetilo en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos 1 % mayor que la incidencia observada con placebo:

Se ha empleado la siguiente terminología para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100 < 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000 < 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vertigodolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	No conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4)

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la monoterapia con hidroclorotiazida, generalmente con dosis de 25 mg o superiores:

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosa)
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 conocida	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
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 y cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Espasmo muscular
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 séricos
	Raras	Incrementos en el nitrógeno uréico en sangre (BUN) y la creatinina sérica

¹ 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 las 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 nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En base a consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de sobredosis de candesartán cilexetilo podría ser hipotensión sintomática y vértigo. En casos 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 líquidos y electrolitos. Pueden observarse síntomas tales como vértigo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmias ventriculares, sedación/alteración de la consciencia y calambres musculares.

Tratamiento

No existe 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, debe considerarse la posibilidad de inducir el vómito o proceder a un lavado gástrico. Si se produce hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente debe colocarse en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, el volumen plasmático deberá aumentarse mediante la perfusión de solución salina isotónica. Debe valorarse el equilibrio ácido - base y electrolítico sérico, y corregirlo en caso necesario. Si las medidas mencionadas no son suficientes, deberán administrarse 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 asociados a diuréticos, código ATC C09D A06.

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 la vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de iones 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 fármaco 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 de hormonas 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 candesartán cilexetilo de 8 a 16 mg (dosis media de 12 mg), una vez al día, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado en 4.937 pacientes ancianos (con edades comprendidas entre 70-89 años; 21 % mayores de 80 años) 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, $p = 0,19$).

La hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa de sodio, principalmente en los túbulos distales renales, y aumenta la excreción de sodio, cloruro 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 morbi/mortalidad cardiovascular.

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).

Candesartán e hidroclorotiazida tienen efectos antihipertensivos aditivos.

En pacientes hipertensos, candesartán/hidroclorotiazida provoca una reducción de la presión arterial dosis-dependiente y de larga duración, sin que se produzca un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. No hay indicios de hipotensión grave causada por la primera dosis, ni efectos de rebote tras el cese del tratamiento. Después de la administración de una dosis única de candesartán/hidroclorotiazida, el inicio del efecto antihipertensivo tiene lugar en 2 horas. 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 BI Karbicombi 16 mg/12,5 mg produjo una significativa y mayor disminución en la presión arterial y controló un número de pacientes significativamente mayor, que una combinación de losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg una vez al día. En estudios doble ciegos, controlados, la incidencia de efectos adversos, especialmente tos, fue inferior durante el tratamiento con Karbicombi que durante el tratamiento con inhibidores de la ECA e hidroclorotiazida.

En dos estudios clínicos (aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos) que incluían a 275 y 1524 pacientes aleatorizados, respectivamente, las combinaciones de 32 mg/12,5 mg y 32 mg/25 mg de Karbicombi dieron lugar a reducciones de la presión arterial de 21/14 mmHg para la dosis mayor y fueron significativamente más eficaces que sus respectivos monocomponentes.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos que incluía a 1975 pacientes aleatorizados no controlados de forma adecuada con 32 mg de candesartán cilexetilo una vez al día, la adición de 12,5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida dio lugar a reducciones adicionales de la presión arterial. La combinación de 32 mg/25 mg de Karbicombi fue significativamente más efectiva que la combinación de 32 mg/ 12,5 mg y las reducciones totales de la presión arterial fueron de 16/10 mmHg y 13/9 mmHg, respectivamente.

Karbicombi tiene una eficacia similar en todos los pacientes, independientemente de su edad o sexo.

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

Bloqueo Dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAAS)

En dos ensayos aleatorios, amplios, controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y V NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) se ha examinado el uso de la combinación de inhibidores de la ECA con un receptor bloqueante de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio llevado a cabo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencias de daño de órganos diana. VA NEPHRON-D fue estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ninguno de los medicamentos.

Absorción y distribución

Candesartán cilexetilo

Después de su administración oral, candesartán cilexetilo es convertido en el fármaco 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 sérica máxima media (C_{max}) se alcanza 3-4 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 se ve afectada de forma significativa por la presencia de 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 se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta del 70 % aproximadamente. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción en, aproximadamente, un 15 %. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema pronunciado.

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

Metabolismo y eliminación

Candesartán cilexetilo

Candesartán se elimina de forma inalterada principalmente en orina y bilis, sólo una pequeña proporción se elimina 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 aproximadamente de 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 de candesartán tras la administración repetida de la combinación en comparación con la monoterapia.

El aclaramiento plasmático total de candesartán es cercano a 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán tiene lugar por filtración glomerular y por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado con C^{14} , un 26 % de la dosis aproximadamente fue excretada en orina como candesartán, y un 7 % como metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 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 en forma inalterada por filtración glomerular y por secreción tubular activa. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de hidroclorotiazida es aproximadamente de 8 horas. Aproximadamente, el 70 % de una dosis oral se elimina en orina en 48 horas. La semivida 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 la monoterapia.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Candesartán cilexetilo

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

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la C_{max} y la AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente en 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, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento en la AUC del candesartán de aproximadamente 20 % en primer estudio y 80 % en el segundo (ver apartado 4.2). No existe experiencia con los 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 en 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 conduciendo a alteraciones de la perfusión renal. La adición de hidroclorotiazida potencia la nefrotoxicidad de candesartán. Además, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios se produjeron 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. Embarazo y lactancia).

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 e hidroclorotiazida ejerzan actividad mutagénica o clastogénica en las condiciones de uso clínico.

No se produjo evidencia de que ninguno de los dos compuestos sea carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio
Carmelosa de calcio
Macrogol 8000

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Comprimidos en blister de PVC/PVDC película y folio de aluminio:
No conservar a temperatura superior a 30°C.

Comprimidos en blister de láminas de OPA/Al/PVC folio y folio de aluminio:
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tamaño del envase (blister de PVC/PVDC película y folio de aluminio): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimidos en caja.

Tamaño del envase (blister de laminas de OPA/Al/PVC folio y folio de aluminio): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimidos en caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75109

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

Abril 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2019