

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán/ Hidroclorotiazida STADA 16 mg/12,5 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Candesartán/ Hidroclorotiazida STADA 16 mg/12,5 mg comprimidos EFG contiene 16 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 109,30 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido contiene hasta 0,36 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Candesartán/ Hidroclorotiazida STADA 16 mg/12,5 mg comprimidos EFG son comprimidos blancos, biconvexos con una ranura en una cara y con la marca CH16 en esa misma cara.

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

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán/ Hidroclorotiazida STADA está indicado para:

- Tratamiento de la hipertensión primaria en pacientes adultos cuya presión arterial no está óptimamente controlada con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

Se recomienda ajustar la dosis con los componentes individuales (candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida). Cuando sea clínicamente apropiado podrá considerarse un cambio directo de la monoterapia a Candesartán/ Hidroclorotiazida STADA. Se recomienda ajustar la dosis de candesartán cilexetilo cuando se cambia de hidroclorotiazida en monoterapia. Candesartán / Hidroclorotiazida STADA se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no está óptimamente controlada con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia o Candesartán / Hidroclorotiazida STADA a dosis más bajas (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

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

## ***Poblaciones especiales***

### *Población de edad avanzada*

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

### *Pacientes con reducción del volumen intravascular*

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

### *Pacientes con función renal alterada*

Se recomienda ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$ -80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Área de Superficie Corporal (ASC) Candesartán/Hidroclorotiazida STADA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ASC (ver sección 4.3)

### *Pacientes con función hepática alterada*

Se recomienda ajustar la dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con una enfermedad hepática crónica. Candesartán/Hidroclorotiazida STADA no se debe utilizar 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 STADA en niños de edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años. No hay datos disponibles.

## **Forma de administración**

Vía oral

Candesartán / Hidroclorotiazida STADA puede tomarse con o sin alimentos.

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

No hay ninguna interacción clínicamente significativa entre hidroclorotiazida y los alimentos.

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a principios activos derivados de la sulfonamida. La hidroclorotiazida es un principio activo derivado de la sulfonamida.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4. y 4.6).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ASC).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.
- Gota.
- El uso concomitante de Candesartán/Hidroclorotiazida STADA con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

#### *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 Candesartán / Hidroclorotiazida STADA (ver sección 4.3).

#### *Trasplante renal*

La evidencia clínica es limitada en cuanto al uso de candesartán/hidroclorotiazida en pacientes sometidos a trasplante renal.

#### *Estenosis de la arteria renal*

Otros medicamentos que afectan el 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 de la arteria en casos de riñón único.

#### *Reducción del volumen intravascular*

En pacientes con una reducción del volumen intravascular y/o reducción de sodio puede producirse hipotensión sintomática, tal como se ha descrito para otros agentes 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*

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

#### *Insuficiencia hepática*

Las tiazidas deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores del equilibrio hidroelectrolítico que pueden desencadenar en un coma hepático. No se tiene experiencia clínica con candesartán / hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

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

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

#### *Hiperaldosteronismo primario*

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden generalmente a los medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán / hidroclorotiazida en esta población.

#### *Desequilibrio electrolítico*

Deberán efectuarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidro-electrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatriemia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y pueden causar un aumento ligero e intermitente de las concentraciones séricas de calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de hiperparatiroidismo latente. Se deberá interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de efectuar pruebas de función paratiroidea.

La hidroclorotiazida da lugar a un aumento dosis-dependiente de la excreción urinaria de potasio que puede originar hipopotasemia. Este efecto de la hidroclorotiazida parece ser menos evidente cuando se combina con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis excesiva, en pacientes con una ingesta inadecuada oral de electrolitos y en pacientes recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

El tratamiento con candesartán cilexetilo puede provocar hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca y / o renal. El uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida, inhibidores de la ECA, aliskiren, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio sérico (por ej. heparina sódica, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) puede llevar a aumentos de potasio sérico. La monitorización del potasio debe llevarse a cabo, según corresponda.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, pudiendo lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

#### *Efectos metabólicos y endocrinos*

El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina. Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. La terapia con tiazidas se ha asociado con aumentos en los niveles de colesterol y de triglicéridos. A las dosis que contiene Candesarán/Hidroclorotiazida STADA, sólo se han observado efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan la concentración de ácido úrico en suero y pueden precipitar gota en pacientes susceptibles.

#### *Fotosensibilidad*

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad durante el uso de diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento se produce una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Si es necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

#### *General*

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema, incluyendo los ARA-II, se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede provocar infarto de miocardio o accidente vascular cerebral.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, aunque son más probables en pacientes con dichos antecedentes.

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

El efecto antihipertensivo de candesartán/hidroclorotiazida puede ser potenciado por otros antihipertensivos.

#### *Embarazo*

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

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

#### *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).

#### 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 agudeza visual disminuida o dolor ocular y ocurre normalmente entre unas horas hasta unas semanas después del comienzo del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento inicial es interrumpir el uso del medicamento lo antes posible. Se debe considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Entre los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado se incluyen antecedentes de alergias a sulfonamidas o penicilina.

#### Candesartán/Hidroclorotiazida STADA 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 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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).

Los compuestos que han sido investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (por ejemplo etinilestradiol/ levonorgestrel), glibenclamida y nifedipino. No se han identificado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica en estos estudios.

El efecto reductor del potasio de la hidroclorotiazida se puede esperar que se potencie por otros fármacos asociados con pérdida de potasio e hipopotasemia (p.ej. otros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico, esteroides, ACTH).

El uso concomitante de Candesartán/Hidroclorotiazida STADA con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio sérico (por ejemplo heparina sódica, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol), puede conducir a incrementos en los niveles de potasio sérico. Se deberán monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 4.4).

La hipopotasemia y la hipomagnesemia inducidas por diuréticos predispone a los efectos cardiotoxicos potenciales de los glucosidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda un control periódico del potasio sérico cuando se administra candesartán/hidroclorotiazida con estos medicamentos, y con los siguientes medicamentos que pueden inducir torsades de pointes:

- Antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros (p.ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina iv, halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina iv)

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o hidroclorotiazida. Un efecto similar se ha observado también con los ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán e hidroclorotiazida con litio. Si fuera necesaria la combinación, se recomienda el seguimiento cuidadoso de los niveles de litio en suero.

Cuando se administran de forma simultánea un ARA-II con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (por ejemplo, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) pueden disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los ECA, el uso concomitante de ARA- IIs y AINEs puede conducir a un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con pobre función renal previa. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces. Los AINEs amortiguan el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de la hidroclorotiazida

Colestipol o colestiramina reducen la absorción de hidroclorotiazida.

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p.ej. tubocurarina).

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de su excreción. En caso de precisarse la prescripción de suplementos de calcio o vitamina D, se deben monitorizar los niveles séricos de calcio y ajustarse la dosis de acuerdo a esta monitorización.

Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido.

Los agentes anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos a través de la disminución de la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos 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 alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina. La metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede causar una disminución de la respuesta arterial a las aminas vasopresoras (p.ej. adrenalina), aunque no en grado suficiente para suprimir el efecto presor.

La hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular con altas dosis de medios de contraste yodados.

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gota.

El tratamiento concomitante con baclofeno, amifostina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos puede conducir a la mejora del efecto antihipertensivo y puede inducir hipotensión.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

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

El uso de los ARA-II no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los ARA-II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver sección 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 controlados sobre el riesgo con los ARA-II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, 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 ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con los ARA-II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

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

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

###### *Hidroclorotiazida*

La experiencia con hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre.

Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placentaria. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacental, y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones en el balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe ser utilizada para tratar el edema gestacional, hipertensión gestacional o preclampsia debido al riesgo de disminuir el volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad. No se debe utilizar hidroclorotiazida para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones especiales en las que no es posible utilizar otro tratamiento alternativo.

##### Lactancia

###### *Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II):*

Puesto que no existe información relativa a la utilización de candesartán/ hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda administrar candesartán/ hidroclorotiazida y son preferibles tratamientos

alternativos con mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de recién nacidos o prematuros.

*Hidroclorotiazida:*

Hidroclorotiazida se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en altas dosis que causan una diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de candesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia.

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Cuando se conduzcan vehículos o manejen máquinas, deberá tenerse en cuenta que durante el tratamiento con candesartán/ hidroclorotiazida puede producirse ocasionalmente desvanecimiento o cansancio.

**4.8. Reacciones adversas**

*a. Resumen del perfil de seguridad*

En estudios clínicos controlados con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida, las reacciones adversas fueron leves y transitorias. Los casos de abandono del tratamiento debido a efectos adversos 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 se limitaron a aquellas que fueron notificadas previamente con candesartán cilexetilo y/o hidroclorotiazida.

*b. Tabla resumen de reacciones adversas*

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con candesartán cilexetilo. En un análisis conjunto de los datos de ensayos clínicos de los pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron sobre la base de una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos 1% mayor que la incidencia observada con placebo.

Las frecuencias utilizadas en las tablas de la sección 4.8 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).

Clasificación por órganos y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuentes	Infección respiratoria
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	Mareos/vértigo, cefalea
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy raras	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy raras	Náuseas
	No conocida	Diarrea
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Muy raras	Insuficiencia renal, incluyendo fallo renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4)

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas con hidroclorotiazida en monoterapia, normalmente con dosis de 25 mg o superiores:

<b>Clasificación por órganos y sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Raras	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Raras	Reacciones anafilácticas
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuentes	Hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Raras	Alteraciones del sueño, depresión, inquietud
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	Mareo, vértigo
	Raras	Parestesia
<b>Trastornos oculares</b>	Raras	Visión borrosa transitoria.
	No conocida	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo*
<b>Trastornos cardíacos</b>	Raras	Arritmias cardíacas
<b>Trastornos vasculares</b>	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Angitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Raras	Dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Poco frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento
	Raras	Pancreatitis
	No conocida	Diarrea
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Raras	Ictericia (ictericia colestásica)

		intrahepática)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Poco frecuentes	Erupción cutánea, urticaria, reacciones de fotosensibilidad
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica
	No conocida	Lupus eritematoso sistémico Lupus eritematoso cutáneo
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Raras	Espasmo muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Frecuentes	Glucosuria
	Raras	Disfunción renal y nefritis intersticial
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	Debilidad
	Raras	Fiebre
<b>Investigaciones</b>	Frecuentes	Aumento en colesterol y triglicéridos
	Raras	Aumento en el nitrógeno uréico en sangre (BUN) y creatina sérica

\*aplica a hidroclorotiazida independientemente de la dosis

#### c. Descripción de determinadas reacciones adversas

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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### 4.9. Sobredosis

#### Síntomas

Considerando su actividad farmacológica, la manifestación más probable de una sobredosis de candesartán cilexetilo podría ser hipotensión sintomática y vértigo. En casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetilo), la recuperación del paciente no resultó problemática.

La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es la pérdida aguda de líquidos y electrolitos. También se pueden observar 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 sobredosificación con candesartán/hidroclorotiazida. No obstante, se sugieren las siguientes medidas en caso de sobredosis.

Cuando esté indicado, se considerará la posibilidad de inducir el vómito o realizar un lavado gástrico. Si se produjese una hipotensión sintomática, deberá instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente se colocará en posición supina con las piernas elevadas. Si todo esto no fuera suficiente, deberá aumentarse el volumen plasmático mediante la perfusión de solución salina isotónica. Se deberán controlar y, en caso necesario corregir, el equilibrio electrolítico y ácido sérico.

Si las medidas antes mencionadas no resultan suficientes, pueden administrarse fármacos simpaticomiméticos.

El candesartán no puede ser eliminado por hemodiálisis. No se conoce en qué grado se elimina la hidroclorotiazida por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09D A06

#### Mecanismo de acción

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares. Interviene también en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánicas. Los efectos fisiológicos principales de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, la estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de sales y agua y la estimulación del crecimiento celular, están 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 ARA-II, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.

Candesartán no influye sobre la ECA u otros sistemas enzimáticos habitualmente asociados con el uso de inhibidores de la ECA. Puesto que no se produce efecto sobre la degradación de las quininas, ni sobre el metabolismo de otras sustancias, tales como la sustancia P, es poco probable que los ARA-II se asocien a la tos. En ensayos clínicos controlados que comparan candesartán cilexetilo con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en los pacientes que recibían candesartán cilexetilo. Candesartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos, considerados importantes en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores AT1 causa un aumento relacionado con la dosis de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II y un descenso de la concentración plasmática de aldosterona.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de candesartán cilexetilo de 8-16 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 y 89 años; 21% de 80 años de edad en adelante) con hipertensión leve o 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 recibieron candesartán o placebo y otro tratamiento antihipertensivo adicional en caso necesario. La presión arterial disminuyó de 166/90 a 145/80 mm Hg 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 renales distales y estimula la excreción de sodio, cloruro y agua. La excreción renal de potasio y magnesio aumenta en relación con la dosis, mientras que el calcio se reabsorbe en un mayor grado. La hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático y el fluido extracelular y reduce el gasto cardíaco y la presión arterial. Durante el tratamiento a largo plazo, la resistencia periférica reducida contribuye a la reducción 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.

El candesartán y la hidroclorotiazida poseen efectos antihipertensivos aditivos.

En pacientes hipertensos, Candesartán / Hidroclorotiazida produce una reducción eficaz y de larga duración de la presión arterial sin aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. No existen indicios de hipotensión grave o exagerada tras la primera dosis o de efecto rebote tras la interrupción del tratamiento. Tras la administración de una dosis única de Candesartán / Hidroclorotiazida, la instauración del efecto antihipertensivo tiene lugar generalmente dentro de las 2 horas. En el tratamiento continuado, la máxima reducción de la presión arterial se alcanza dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Candesartán/ Hidroclorotiazida administrado una vez al día proporciona una reducción suave y eficaz de la presión arterial durante 24 horas, con escasas diferencias entre los efectos máximo y mínimo durante el intervalo de dosis. En estudios doble ciego aleatorizados, Candesartán/ Hidroclorotiazida 16 mg/12.5 mg una vez al día redujo la presión sanguínea significativamente más, y controlado significativamente mayor de pacientes, que la combinación de losartán / hidroclorotiazida 50 mg/12.5 mg una vez al día.

En estudios doble ciego aleatorizados, la incidencia de acontecimientos adversos, en particular tos, fue menor durante el tratamiento con Candesartán/Hidroclorotiazida que durante el tratamiento con combinaciones de inhibidores de la ECA e hidroclorotiazida.

En dos estudios clínicos (aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelo), incluyendo 275 y 1524 pacientes asignados al azar, respectivamente, las combinaciones de candesartán cilexetilo/ hidroclorotiazida 32 mg/12.5 mg y 32 mg/25 mg produjo reducciones de presión arterial de 22 / 15 mmHg y 21/14, respectivamente, y fueron significativamente más eficaces que los monocomponentes respectivos.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos clínicos que incluyen 1975 pacientes asignados al azar no óptimamente controlados con 32 mg de candesartán cilexetilo una vez al día, la adición de 12,5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida dió lugar a reducciones adicionales de la presión arterial. Candesartán/ hidroclorotiazida 32 mg/25 mg fue significativamente más eficaz que la combinación de 32 mg mg/12.5, y la media global de reducción de la presión arterial fueron 16/10 mmHg y 13 / 9, respectivamente.

Candesartán cilexetilo /hidroclorotiazida posee una eficacia similar en los pacientes, con independencia de la edad y el sexo.

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de andesartán cilexetilo /hidroclorotiazida en pacientes con enfermedad renal/nefropatía, reducción 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 Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir 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 (hiperpotasemia, 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 ( $\geq 50.000$  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 un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de cualquiera de ellos.

### Absorción y Distribución

#### *Candesartán cilexetilo*

Tras la administración oral, el candesartán cilexetilo se convierte en el fármaco activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta del candesartán es de aproximadamente un 40% después de la administración de una solución oral de candesartán cilexetilo.

La biodisponibilidad relativa de una formulación de comprimidos de candesartán cilexetilo, en comparación con la misma solución oral es aproximadamente del 34% con muy poca variabilidad. La concentración sérica máxima media ( $C_{max}$ ) se alcanza a las 3-4 horas después de la toma del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartán se incrementan linealmente con dosis crecientes en el rango de dosis terapéutica. No se observaron diferencias en la farmacocinética de candesartán relacionadas con el sexo. El área bajo la curva de la concentración sérica frente al tiempo (AUC) del candesartán no se afecta significativamente por la comida.

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

#### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente a partir del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 70%. La ingesta concomitante de comida aumenta la absorción en

aproximadamente un 15%. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema pronunciado.

La unión a las proteínas plasmáticas de la hidroclorotiazida 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 la orina y bilis y en una pequeña proporción se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción de que se dispone indican una ausencia de efecto sobre el CYP2C9 y el CYP3A4.

En base a los datos in vitro, no es de esperar que se produzca ninguna interacción in vivo con fármacos cuyo metabolismo depende de los isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de candesartán es aproximadamente de 9 horas. No se produce acumulación tras dosis múltiples. La vida media de candesartán permanece inalterada (aproximadamente 9 horas) después de la administración de candesartán cilexetilo en combinación con hidroclorotiazida. No se produce ninguna acumulación adicional de candesartán tras dosis repetidas de la combinación, en comparación con la monoterapia.

El aclaramiento plasmático total de candesartán es de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de unos 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán se produce por filtración glomerular y por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado con C14, aproximadamente un 26% de la dosis se excreta en orina como candesartán y un 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartán y un 10% como metabolito inactivo.

#### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida no se metaboliza y se excreta prácticamente por completo como fármaco inalterado por filtración glomerular y secreción tubular activa. La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de hidroclorotiazida es de aproximadamente 8 horas. Aproximadamente el 70% de una dosis oral se elimina en orina dentro de las 48 horas. La vida media de la hidroclorotiazida permanece invariable (aproximadamente 8 horas) después de la administración de hidroclorotiazida en combinación con candesartán cilexetilo. No se produce ninguna acumulación adicional de hidroclorotiazida después de dosis repetidas de la combinación, en comparación con la monoterapia.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Candesartán cilexetilo*

En comparación con sujetos jóvenes, en pacientes ancianos (mayores de 65 años) se produce un incremento en la  $C_{max}$  y la AUC del candesartán de aproximadamente el 50% y el 80%, respectivamente. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de acontecimientos adversos son similares después de una dosis de Candesarán/Hidroclorotiazida en pacientes jóvenes y ancianos (ver sección 4.2).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la  $C_{max}$  y AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, pero la  $t_{1/2}$  no varió, en comparación con los pacientes con función renal normal. Los correspondientes cambios en pacientes con insuficiencia renal grave eran aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La  $t_{1/2}$  de candesartán era aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis era similar a la de los pacientes con insuficiencia renal grave.

En dos estudios, ambos incluidos los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada insuficiencia hepática, hubo un aumento en el AUC del candesartán de aproximadamente el 20% en un estudio y un 80% en el otro estudio (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Hidroclorotiazida*

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No hubo nuevos hallazgos tóxicos cualitativos con la combinación, en comparación con los observados para cada componente. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis altas de candesartán poseen efectos renales y sobre parámetros de eritrocitos en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán originó una reducción de los parámetros de eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Efectos renales (tales como regeneración, dilatación y basofilia tubular; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) fueron inducidos por candesartán podrían ser secundarios al efecto hipotensor, causando alteraciones de la perfusión renal.

La adición de hidroclorotiazida potencia la nefrotoxicidad de candesartán. Asimismo, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de células yuxtaglomerulares.

Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán y de escasa relevancia clínica.

En fases avanzadas del embarazo se ha observado fetotoxicidad con candesartán. La adición de hidroclorotiazida no afectó de forma significativa el resultado de los estudios de desarrollo fetal efectuados en ratas, ratones y conejos (ver sección 4.6).

Tanto candesartán como hidroclorotiazida presentaron actividad genotóxica a concentraciones muy elevadas. Los datos de las investigaciones de genotoxicidad in vitro e in vivo indican que es improbable que candesartán e hidroclorotiazida ejerzan actividad mutagénica o clastogénica alguna, en condiciones de uso clínico.

No se observó evidencia de potencial carcinogénico en ninguno de los componentes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Hidroxipropilcelulosa  
Croscarmelosa sódica  
Estearato magnésico  
Trietil citrato

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC-PVDC/Aluminio

Envases de: 7, 7x1 (unidosis), 10, 10x1 (unidosis), 14, 14x1 (unidosis) 28, 28x1 (unidosis), 30, 30x1 (unidosis), 50, 50x1 (unidosis), 56, 56x1 (unidosis), 90, 90x1 (unidosis), 98, 98x1 (unidosis), 100, 100x1 (unidosis), 112, 112x1 (unidosis), 126, 126x1 (unidosis), 140, 140x1 (unidosis), 154, 154x1 (unidosis), 168, 168x1 (unidosis), 182, 182x1 (unidosis), 196, 1x196 (unidosis) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio STADA, S.L.  
Frederic Mompou, 5  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona) España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Candesartán/Hidroclorotiazida STADA 16 mg/12,5 mg comprimidos EFG, N° Reg: 74.645

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

Noviembre 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2020

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