

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán/Hidroclorotiazida Aurovitas Spain 16 mg/12,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 109,30 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son blancos, redondos, biconvexos con una ranura en una de sus caras y el grabado CH16 en esa misma cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán/hidroclorotiazida está indicado para:

- Tratamiento de la hipertensión primaria 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 candesartán/hidroclorotiazida es un comprimido una vez al día.

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

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Pacientes con reducción del volumen intravascular

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

Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 -80 ml/min/1,73 m² de ASC).

Candesartán/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m² de ASC) (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Candesartán/Hidroclorotiazida Aurovitas Spain 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 sulfonamida. Hidroclorotiazida es un principio activo derivado de 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 m² ASC).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.
- Gota.
- El uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus 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

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 (ver sección 4.3).

Trasplante renal

La evidencia clínica sobre la administración de los comprimidos de candesartán/hidroclorotiazida en pacientes sometidos a trasplante renal es limitada.

Estenosis de la arteria renal

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

Reducción del volumen intravascular

En pacientes con reducción del volumen intravascular y/o 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 Candesarán/Hidroclorotiazida comprimidos hasta que esta situación haya sido corregida.

Anestesia y cirugía

Puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con ARAII 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 deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores de fluidos y del equilibrio hidroelectrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No existe experiencia clínica con los comprimidos de Candesarán/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 estenosis de las válvulas aórtica o mitral hemodinámicamente relevantes, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responderán generalmente al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de Candesarán/Hidroclorotiazida en esta población.

Desequilibrio electrolítico

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

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

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

El tratamiento con candesartán cilexetilo puede causar hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardiaca y/o renal. El uso concomitante de candesartán/hidroclorotiazida e inhibidores de la ECA, aliskirén, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que puedan incrementar las concentraciones séricas de potasio (p. ej. heparina sódica, cotrimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol), pueden aumentar los niveles séricos de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción de magnesio en orina, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. El tratamiento 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 producir episodios de gota en pacientes susceptibles.

Fotosensibilidad

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

Embarazo

No se debe comenzar el tratamiento con ARAII durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil establecido de seguridad para su uso en el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, el tratamiento con ARAII debe interrumpirse inmediatamente, y si fuera apropiado, debe comenzar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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 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 estrecha y frecuente monitorización 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.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema incluyendo ARAII, se ha asociado a hipotensión aguda, uremia, oliguria, o raramente, insuficiencia renal aguda. Al igual que con otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular aterosclerótica podría producir infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. Pueden producirse

reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con estos antecedentes.

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

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

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 un inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, ocurre entre unas horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El principal tratamiento consistiría en la suspensión de este medicamento lo más rápido posible. Es posible que se deban considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece incontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

Toxicidad respiratoria aguda

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

Advertencias sobre excipientes

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los compuestos que se han evaluado durante los estudios de farmacocinética clínica incluyen warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (p. ej. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida y nifedipino. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en estos estudios.

El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por otros medicamentos asociados a la 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 y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej. heparina sódica, cotrimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol) puede incrementar los niveles séricos de potasio. Se deberán monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 4.4).

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los efectos cardiotoxicos potenciales de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda una monitorización periódica de los niveles de potasio sérico cuando se administra candesartán/hidroclorotiazida con este tipo de medicamentos, así como con los siguientes medicamentos que podrían inducir torsades de pointes:

- Antiarrítmicos de clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de 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, ketanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina iv)

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina (ECA) o hidroclorotiazida. También se ha notificado un efecto similar con los ARAII. No se recomienda el uso de candesartán e hidroclorotiazida con litio. Si se demuestra que el uso de dicha combinación es necesario, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Puede disminuir el efecto antihipertensivo cuando se administran simultáneamente ARAII con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos).

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARAII y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica. Los AINEs amortiguan el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida.

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).

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 las concentraciones séricas de calcio debido a una disminución en su excreción. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o Vitamina D, deberán monitorizarse los niveles de calcio séricos y ajustarse la dosis consecuentemente.

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 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 medicamentos citotóxicos (por. 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 afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. La metformina debe emplearse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por el posible fallo de la función renal asociado a hidroclorotiazida.

Hidroclorotiazida puede causar un descenso de la respuesta arterial a las aminas vasopresoras (p. ej. adrenalina), pero no lo suficiente como para suprimir 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 de tipo gota.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II (ARAI):

No se recomienda el uso de ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).
El uso de ARAII está contraindicado durante el segundo y el 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. Al no existir datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARAII, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con el ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

Si se produce una exposición a un 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:

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo en situaciones especiales en las que otro tratamiento no podría utilizarse.

Lactancia

Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II (ARAII):

No se recomienda el uso de candesartán durante la lactancia ya que no hay información disponible en relación a su uso y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. La diuresis intensa producida por tiazidas a dosis altas puede inhibir la producción de leche materna. No se recomienda el uso de hidroclorotiazida durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas en ensayos clínicos controlados con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida 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 aquéllas que fueron notificadas previamente con candesartán cilexetilo y/o hidroclorotiazida.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización con candesartán cilexetilo. En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo al menos un 1% mayor que la incidencia observada con placebo:

Las frecuencias empleadas 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).

| Sistema de Clasificación de Órganos | 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/vértigo, cefalea |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy raras | Tos |
| Trastornos gastrointestinales | Muy raras | Náuseas |
| | Frecuencia no conocida | Diarrea |
| Trastornos hepato biliares | Muy raras | Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy raras | Angioedema, erupción, urticaria, prurito |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy raras | Dolor de espalda, artralgia, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | Muy raras | Insuficiencia renal, incluyendo fallo renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4) |

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

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacción adversa |
|--|------------------------|--|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | Frecuencia no conocida | <u>Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)</u> |
| Trastornos de la sangre y del | Raras | Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, |

| | | |
|---|---------------------------------|--|
| sistema linfático | | 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 Raras | Mareo, vértigo Parestesia |
| Trastornos oculares | Raras Frecuencia no conocida | Visión borrosa transitoria Derrame coroideo |
| Trastornos cardíacos | Raras | Arritmias cardíacas |
| Trastornos vasculares | Poco frecuentes Raras | Hipotensión postural Vasculitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Raras | Disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar) |
| | Muy raras | Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4) |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuentes | Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento |
| | Raras | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | Raras | Ictericia (ictericia colestásica intrahepática) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Erupción cutánea, urticaria, reacciones de fotosensibilidad |
| | Raras | Necrólisis epidérmica tóxica |
| | Frecuencia no conocida | Lupus eritematoso sistémico Lupus eritematoso 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 ureico en sangre (BUN) y la creatinina sérica |

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas

Considerando su actividad farmacológica, la manifestación principal más probable de una sobredosis de candesartán cilexetilo es hipotensión sintomática y mareo. En informes de casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetilo), la recuperación del paciente se produjo sin incidencias.

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 estas medidas no son suficientes, deberán administrarse medicamentos simpaticomiméticos. Candesartán no puede ser eliminado por hemodiálisis. Se desconoce en qué medida la hidroclorotiazida puede ser eliminada por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Candesartán cilexetilo es un profármaco que se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción a través del tracto gastrointestinal. Candesartán es un ARAII, selectivo para los receptores AT₁, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta 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 ARAII, puedan asociarse a incidencia de tos. En ensayos 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; el 21% de 80 años o más) con hipertensión de 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 principal, acontecimientos cardiovasculares importantes (mortalidad cardiovascular, ictus no mortal e infarto de miocardio no mortal). En el grupo de candesartán se registraron 26,7 acontecimientos por 1.000 pacientes-año frente a 30,0 eventos por 1.000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo 0,89, IC del 95% de 0,75 a 1,06, p=0,19).

Hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa de sodio, principalmente en los túbulos distales renales, y aumenta la excreción de sodio, 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 ensayos clínicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Candesartán e hidroclorotiazida tienen efectos antihipertensivos aditivos.

En pacientes hipertensos, los comprimidos de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida provocan 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 o exagerada causada por la primera dosis o efecto rebote tras el cese del tratamiento. Después de la administración de una dosis única de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida, el inicio del efecto antihipertensivo normalmente tiene lugar en las 2 horas siguientes. 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 los comprimidos de candesartán cilexetilo/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 ensayo aleatorizado doble ciego, la administración diaria de comprimidos de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida 16 mg/12,5 mg produjo una disminución significativamente mayor en la presión arterial, y controló un número de pacientes significativamente mayor que la combinación losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg una vez al día.

En ensayos doble ciego, aleatorizados, la incidencia de reacciones adversas, especialmente tos, fue inferior durante el tratamiento con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida que durante el tratamiento con inhibidores de la ECA e hidroclorotiazida.

En dos ensayos clínicos (aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos) que incluían a 275 y 1.524 pacientes aleatorizados, respectivamente, las combinaciones de 32 mg/12,5 mg y 32 mg/25 mg de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida dieron lugar a reducciones de la presión arterial de 22/15 mm Hg y 21/14 mmHg, respectivamente y fueron significativamente más eficaces que sus respectivos monocomponentes.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos que incluyó a 1.975 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 candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida fue significativamente más efectiva que la combinación de 32 mg/ 12,5 mg y las reducciones totales medias de la presión arterial fueron de 16/10 mmHg y 13/9 mmHg, respectivamente.

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

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida en pacientes con enfermedad renal/nefropatía, disminución de la función ventricular izquierda/insuficiencia cardíaca congestiva y postinfarto 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 (≥ 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 carece de efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ninguno de los medicamentos.

Absorción y distribución

Candesartán cilexetilo

Después de su administración oral, candesartán cilexetilo se convierte en el principio activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es aproximadamente del 40% después de la administración oral de una solución oral 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 por los alimentos. Candesartán se une en gran medida a proteínas plasmáticas (más de un 99%). El volumen aparente de distribución 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 cardiaca y un edema pronunciado.

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

Biotransformación y eliminación

Candesartán cilexetilo

Candesartán se elimina de forma inalterada principalmente en orina y bilis y 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 cabe esperar que se produzca interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo dependa de las 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 ^{14}C , 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 recupera 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 monoterapia.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Candesartán cilexetilo

En individuos de edad avanzada (mayores de 65 años), la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de candesartán aumentan 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 cilexetilo/hidroclorotiazida en pacientes jóvenes y de edad avanzada (ver sección 4.2).

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente en un 50% y 70%, respectivamente, pero la semivida de eliminación $t_{1/2}$ no se alteró, 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 semivida de eliminación $t_{1/2}$ 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 de aproximadamente un 20% en un estudio y de un 80% en el otro estudio en el AUC medio del candesartán (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Hidroclorotiazida

La semivida de eliminación $t_{1/2}$ de 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 uno de los componentes. En estudios preclínicos de seguridad, candesartán por sí mismo 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, hematocrito). Los efectos sobre los riñones (tales como regeneración, dilatación y basofilia tubular; aumento 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. Por consiguiente, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios eran causados por la acción farmacológica de candesartán, y que tenían poca relevancia clínica.

Se ha observado fetotoxicidad con candesartán en las últimas etapas del embarazo. La adición de hidroclorotiazida no afectó de forma significativa el desarrollo fetal en los estudios realizados en ratas, ratones o conejos (ver sección 4.6).

Tanto candesartán como hidroclorotiazida muestran actividad genotóxica a concentraciones/dosis muy elevadas. Los datos obtenidos en las pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* indican que es improbable que candesartán 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
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Trietil citrato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PVDC/Alu.

Tamaños de envase: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Candesartán/Hidroclorotiazida Aurovitas Spain 16 mg/12,5 mg comprimidos EFG: 75.794

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

Fecha de la primera autorización: 14 mayo 2012

Fecha de la última renovación: 20 septiembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2022