

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 8/12,5 mg comprimidos EFG  
Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 16/12,5 mg comprimidos EFG  
Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/12,5 mg comprimidos EFG  
Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/25 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido de Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 8/12,5 mg contiene 8 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Un comprimido de Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 16/12,5 mg contiene 16 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Un comprimido de Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/12,5 mg contiene 32 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Un comprimido de Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/25 mg contiene 32 mg de candesartán cilexetilo y 25 mg de hidroclorotiazida.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 8/12,5 mg se presenta en forma de comprimidos no recubiertos, de color blanco o blanquecino, ovales y biconvexos (~ 9,5 x 4,5 mm) con una ranura en uno de los lados. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 16/12,5 mg se presenta en forma de comprimidos no recubiertos, de color melocotón, ovales y biconvexos (~ 9,5 x 4,5 mm) con una ranura en uno de los lados. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/12,5 mg se presenta en forma de comprimidos no recubiertos, de color amarillo, ovales y biconvexos (~ 12 x 6 mm) con una ranura en uno de los lados. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/25 mg se presenta en forma de comprimidos no recubiertos, de color melocotón, ovales y biconvexos (~ 12 x 6 mm) con una ranura en uno de los lados, con las letras “C” y “H” grabadas.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG está indicado en el:

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

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

La dosis recomendada de Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG es de un comprimido una vez al día.

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Uso en pacientes con reducción del volumen intravascular*

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

#### *Uso en pacientes con insuficiencia renal*

En estos pacientes se prefiere el uso de diuréticos de asa al uso de tiazidas. Se recomienda ajustar las dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> área de superficie corporal (ASC)) antes de pasar al tratamiento con candesartán/hidroclorotiazida (la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 4 mg en estos pacientes).

Candesartán/hidroclorotiazida 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).

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática*

Se recomienda ajustar las dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada antes de pasar al tratamiento con Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG (la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 4 mg en estos pacientes).

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 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.

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 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 o a principios activos derivados de la sulfonamida o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1. 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 Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 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 aliskiren (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 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/trasplante renal

En estos pacientes se prefiere el uso de diuréticos de asa al uso de tiazidas. Cuando se emplea candesartán/hidroclorotiazida en pacientes con la función renal alterada, se recomienda una monitorización periódica de las concentraciones de potasio, creatinina y ácido úrico.

No se tiene experiencia sobre la administración de Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal.

#### Estenosis de la arteria renal

Los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) 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 candesartán/hidroclorotiazida hasta que esta situación haya sido corregida.

### *Anestesia y cirugía*

En pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II puede producirse hipotensión durante la anestesia y la cirugía, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy 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 del equilibrio hidroelectrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No se tiene experiencia con Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 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 al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello no se recomienda el uso de candesartán/hidroclorotiazida en esta población.

### *Desequilibrio electrolítico*

Deberán efectuarse determinaciones de los electrolitos en suero a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (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.

La hidroclorotiazida incrementa la excreción urinaria de potasio de forma dependiente de la dosis, lo cual puede producir hipopotasemia. Este efecto de la hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis intensa, en pacientes con una ingestión inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia 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 Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG y 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), 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. La terapia con diuréticos tiazídicos se ha asociado a un aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos a las dosis que contiene Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG, solo se han observado efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar episodios de gota en pacientes susceptibles.

#### *Fotosensibilidad*

Se han 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.

#### *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).

#### *General*

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

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

#### *Embarazo*

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

Test antidoping:

La hidroclorotiazida contenida puede establecer un resultado de control de dopaje analítico como positivo.

#### 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 con otros medicamentos.

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 con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (como la heparina sódica) puede incrementar los niveles séricos de potasio. Se deben monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 4.4).

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los efectos cardiotóxicos potenciales de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda una monitorización periódica de los niveles de potasio sérico cuando se administra Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 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 descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o hidroclorotiazida. También se ha registrado un efecto similar con los ARA-II. 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 de forma concomitante ARA-II y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINE no selectivos).

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINE 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 deberá 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 AINE amortiguan el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida.

Colestipol o colestiramina reducen la absorción de hidroclorotiazida

La 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 controlarse las concentraciones de calcio séricas y ajustarse la dosis de acuerdo a esos valores.

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 (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

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

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. La metformina debe emplearse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por el posible fallo de la función renal asociado a hidroclorotiazida.

La 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.

La 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.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

##### Embarazo

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)

No se recomienda el uso de ARA-II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de ARA-II está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Las pruebas epidemiológicas sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con los ARA-II, pueden existir riesgos similares para esta clase de fármacos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente la toma de ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

Si se ha producido exposición a ARA-II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar ecografías para comprobar la función renal y el desarrollo craneal.

Se debe realizar un seguimiento estricto de la hipotensión en niños recién nacidos cuyas madres hayan tomado ARA-II (véanse las 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.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo puede alterar la perfusión fetoplacentaria y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse hidroclorotiazida 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.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en situaciones especiales en las que no fuera posible utilizar otro tratamiento.

#### Lactancia

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

Puesto que no se dispone de información sobre el uso de candesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda su uso, y son preferibles tratamientos alternativos con un perfil de seguridad mejor establecido durante el período de lactancia, en especial cuando se trata de recién nacidos o prematuros.

#### *Hidroclorotiazida*

La 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



candesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se utiliza candesartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, las dosis deben ser lo más bajas posible.

#### 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, deberá tenerse presente que puede producirse ocasionalmente desvanecimiento o cansancio durante el tratamiento con candesartán/hidroclorotiazida Apotex AG.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios 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 aquellas que hubieran sido notificadas previamente con candesartán cilexetilo y/o hidroclorotiazida.

La tabla siguiente muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización con candesartán cilexetilo. En un análisis agrupado de los datos procedentes de ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas a candesartán cilexetilo se definieron según una incidencia de acontecimientos adversos al menos un 1% mayor que la observada con placebo.

Las frecuencias usadas 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).

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anómala o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4).

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

<b>Clase de órgano o sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia)
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alteraciones del sueño, depresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, vértigo
	Raros	Parestesia
Trastornos oculares	Raros	Visión borrosa transitoria
	Frecuencia no conocida	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardiacos	Raras	Arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, estreñimiento
	No conocida	Diarrea
	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, reacciones cutáneas de tipo lupus eritematoso, reactivación del 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

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
--	------------------------	---

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 sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas*

Basándose en consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de sobredosis de candesartán cilexetilo podría ser hipotensión sintomática y vértigo. En casos aislados de sobredosis (hasta 672 mg de candesartán cilexetilo), los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

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, se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. Se colocará al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se aumentará el volumen plasmático 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 la angiotensina II con diuréticos, código ATC: C09DA06

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión y otros trastornos cardiovasculares. También tiene un papel en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los efectos fisiológicos principales de la

angiotensina II, tales como vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de iones y agua y estimulación del crecimiento celular, son mediados por el receptor de tipo 1 (AT1).

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 de tipo AT1, con una fuerte unión y una lenta disociación de los mismos. No posee actividad agonista.

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

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 con 4.937 pacientes de edad avanzada (de edades comprendidas entre 70 y 89 años; el 21% mayores de 80 años) 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 cilexetilo o placebo junto con otro tratamiento antihipertensivo adicional en caso necesario. La presión arterial se redujo de 166/90 a 145/80 mm Hg en el grupo de candesartán y de 167/90 a 149/82 mm Hg en el grupo control. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al criterio de valoración principal, acontecimientos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente vascular cerebral 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 acontecimientos por 1.000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo 0,89, IC 95% de 0,75 a 1,06, p=0,19).

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

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

Candesartán e hidroclorotiazida tienen efectos antihipertensivos aditivos.

En pacientes hipertensos, candesartán/hidroclorotiazida provoca una reducción de la presión arterial dosis-dependiente y de larga duración, sin que se produzca un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. No hay indicios de hipotensión grave o exagerada causada por la primera dosis, ni efectos de rebote tras el cese del tratamiento. Después de la administración de una dosis única de candesartán/hidroclorotiazida, el inicio del efecto antihipertensivo normalmente tiene lugar en las 2 horas siguientes. Con un tratamiento continuado, la máxima reducción de la presión arterial se alcanza a las 4 semanas y se mantiene durante

todo el tratamiento. Una administración diaria de candesartán/hidroclorotiazida produce una reducción efectiva y suave de la presión arterial durante 24 horas, con pequeñas diferencias entre los efectos máximo y mínimo durante el intervalo de dosificación. En un estudio aleatorizado y doble ciego, una administración diaria de candesartán/hidroclorotiazida 16 mg/12,5 mg produjo una disminución significativamente 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 estudios doble ciego, aleatorizados, la incidencia de acontecimientos adversos, especialmente tos, fue inferior durante el tratamiento con candesartán/hidroclorotiazida que durante el tratamiento con inhibidores de la ECA e hidroclorotiazida.

En dos estudios clínicos (aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos) que incluían a 275 y 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 mm Hg, respectivamente, y fueron significativamente más eficaces que sus respectivos monocomponentes.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos que incluía 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 de la presión arterial fueron de 16/10 mm Hg y 13/9 mm Hg, respectivamente.

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

Actualmente, no se dispone de datos sobre el uso de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida en pacientes con enfermedades renales o nefropatías, disminución de la función ventricular izquierda/insuficiencia cardíaca congestiva y 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 15 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 (~100.000mg) (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*

Tras la administración oral, candesartán cilexetilo se transforma en la sustancia activa candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es aproximadamente del 40% tras la toma de una solución oral de candesartán cilexetilo. La biodisponibilidad relativa de la formulación en comprimidos de candesartán cilexetilo, comparada con la solución oral, es aproximadamente del 34%, con una variabilidad muy pequeña. La concentración sérica máxima media ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se alcanza de 3 a 4 horas después de la ingestión del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan de forma lineal con el aumento de las dosis en el intervalo posológico terapéutico. La farmacocinética de candesartán no varía en función del sexo. El área bajo la curva de las concentraciones séricas respecto al tiempo (AUC) para candesartán no se ve afectada de forma significativa por los alimentos.

Candesartán muestra una elevada unión a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución de candesartán es de 0,1 l/kg.

#### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad absoluta del 70%, aproximadamente. La ingestión concomitante de alimentos aumenta la absorción aproximadamente en un 15%. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema pronunciado.

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

### Biotransformación y eliminación

#### *Candesartán cilexetilo*

Candesartán se elimina principalmente de forma inalterada por vía urinaria y biliar y solo una pequeña cantidad se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios disponibles sobre interacciones indican que no tiene efectos sobre las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Basándose en los datos *in vitro*, no se espera que se produzcan interacciones *in vivo* con fármacos metabolizados por las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450. La semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de candesartán es aproximadamente de 9 horas. No se produce acumulación tras dosis repetidas. La vida media 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 de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal aproximadamente de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán se realiza por filtración glomerular y secreción tubular activa. Tras una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado con  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente el 26% se excreta en la orina como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% se recupera en las heces como candesartán y el 10% como el metabolito inactivo.

#### *Hidroclorotiazida*

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

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### Candesartán cilexetilo

En pacientes de más de 65 años, la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de candesartán aumentan aproximadamente un 50% y 80%, respectivamente, en comparación con individuos jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de acontecimientos adversos son similares tras una dosis determinada de Candesartan/Hidroclorotiazida en pacientes jóvenes y de edad avanzada (ver sección 4.2).

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

En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve o moderado, se produjo un incremento de aproximadamente un 20% en un estudio y de un 80% en el otro estudio en el AUC media de candesartán (ver sección 4.2). No se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Hidroclorotiazida*

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

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

No se produjeron efectos tóxicos cualitativos nuevos con la combinación, en comparación con los observados para cada uno de los componentes. En estudios preclínicos de seguridad, candesartán a dosis elevadas tuvo efectos sobre los riñones y sobre los parámetros relacionados con los eritrocitos, en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán causó una reducción en los parámetros relacionados con los eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina y hematocrito). Los efectos sobre los riñones (tales como regeneración, dilatación y basofilia tubular; incremento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) inducidos por

candesartán podrían ser secundarios al efecto hipotensor conduciendo a alteraciones de la perfusión renal. La adición de hidroclorotiazida potencia la nefrotoxicidad de candesartán. Además, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios eran causados por la acción farmacológica de candesartán, y que tenían poca relevancia clínica.

Se ha observado fetotoxicidad con candesartán en las etapas finales de la gestación. 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 de 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 hubo pruebas de carcinogenicidad de ninguno de los dos compuestos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 8/12,5 mg

Manitol

Almidón de maíz

Copovidona

Glicerol

Estearato de magnesio

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 16/12,5 mg y Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/25 mg

Manitol

Almidón de maíz

Copovidona

Óxido de hierro amarillo

Óxido de hierro rojo

Glicerol

Estearato de magnesio

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/12,5 mg

Manitol

Almidón de maíz

Copovidona

Óxido de hierro amarillo

Glicerol

Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

2 años.



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

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

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

Blísteres de OPA/Al/PVC-aluminio.

Comprimidos de 8 mg/12,5 mg:

7, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 y 300 comprimidos.

Comprimidos de 16 mg/12,5 mg:

7, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 y 300 comprimidos.

Comprimidos de 32 mg/12,5 mg:

7, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 y 300 comprimidos.

Comprimidos de 32 mg/25 mg: 7, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 y 300 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**

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg, 2,

2333 CN Leiden

Países Bajos

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

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 8/12,5 mg comprimidos EFG; N° registro: 77.737

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 16/12,5 mg comprimidos EFG; N° registro: 77.734

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/12,5 mg comprimidos EFG; N° registro: 77.735

Candesartan/Hidroclorotiazida Apotex AG 32/25 mg comprimidos EFG; N° registro: 77.736

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

Julio 2013

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

Abril 2018