

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kanpiduo 8 mg/2,5 mg comprimidos
Kanpiduo 16 mg/2,5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kanpiduo 8 mg/2,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 8 mg de candesartán cilexetilo y 2,5 mg de indapamida.

Kanpiduo 16 mg/2,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo y 2,5 mg de indapamida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

	8 mg/2,5 mg comprimidos	16 mg/2,5 mg comprimidos
Lactosa (como monohidrato)	48,74 mg	41,12 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Kanpiduo 8 mg/2,5 mg comprimidos: comprimidos de color blanco a casi blanco, redondos, biconvexos, marcados con CI1 en un lado. Diámetro del comprimido 7 mm.

Kanpiduo 16 mg/2,5 mg comprimidos: comprimidos de color rosa claro, moteados, redondos, biconvexos, marcados con CI2 en un lado. Diámetro del comprimido: 7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Kanpiduo está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como tratamiento de sustitución en aquellos pacientes adultos que están controlados adecuadamente con candesartán e indapamida administrados concomitantemente, al mismo nivel de dosis que en el tratamiento en combinación, pero en comprimidos por separado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es un comprimido de la dosis prescrita.

El tratamiento en combinación de dosis fijas no es adecuado para el tratamiento inicial.

Antes de cambiar a este medicamento, los pacientes deben estar controlados con dosis estables de los monocomponentes administrados de forma simultánea. La dosis de este medicamento se debe basar en la dosis de los componentes individuales de esta combinación en el momento del cambio.

Si fuera necesario el ajuste de dosis, se debe llevar a cabo por titulación individual de los monocomponentes de la combinación.

Población especial

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada, los niveles de creatinina en plasma se deben ajustar en relación con la edad, peso y género. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados acorde a su función renal.

Pacientes con insuficiencia renal

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina por debajo de 30 ml/min). Los diuréticos tiazídicos y derivados son completamente efectivos solo cuando la función renal es normal o está solo mínimamente dañada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de este medicamento es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas debido al principio activo candesartán (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de este medicamento no han quedado demostradas para esta población.

Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento se debe tomar una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otras sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- El uso concomitante de este medicamento con medicamentos que contengan aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) (ver sección 4.4).
- Encefalopatía hepática.
- Hipopotasemia.
- Niños menores de 1 año (ver sección 5.3).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Todas las advertencias y precauciones de uso relacionadas con los monocomponentes son aplicables a este medicamento.

Insuficiencia renal

Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Al igual que con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cabe esperar que se produzcan cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con candesartán.

Cuando se utiliza candesartán en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Los diuréticos tiazídicos y derivados son completamente efectivos solo cuando la función renal es normal o está mínimamente dañada (niveles de creatinina en plasma por debajo de 25 mg/l, es decir, 220 μ mol/l en adultos). En los pacientes de edad avanzada, estos niveles de creatinina en plasma deben ser ajustados en función a la edad, peso y género.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al inicio del tratamiento, causa una reducción de la filtración glomerular. Esto puede conducir a un aumento de los niveles de urea en sangre y de la creatinina en plasma. Esta disfunción renal trascendente no tiene consecuencias en los pacientes con función renal normal pero puede deteriorar la insuficiencia renal existente.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo candesartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con candesartán/indapamida e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Insuficiencia hepática

Este medicamento está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver sección 4.3).

Cuando la función del hígado está deteriorada, los diuréticos tiazídicos pueden causar, particularmente en el caso del desequilibrio de electrolitos, encefalopatía hepática que puede progresar a coma hepático. Si esto ocurriera, la administración de este medicamento debe ser interrumpida inmediatamente.

Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina por debajo de 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Estenosis de la arteria renal

Medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), como candesartán, pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en casos de riñón único.

Trasplantes renales

No se dispone de experiencia en la administración de candesartán a pacientes sometidos a trasplante renal reciente.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos pacientes que reciben altas dosis de diuréticos. Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento inicial. Antes de cambiar a este medicamento, los pacientes deben estar controlados con dosis estables de los monocomponentes administrados de forma simultánea.

Anestesia y cirugía

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

Estenosis aórtica y de la válvula mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Generalmente, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de este medicamento.

Potasio en plasma

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio (como la heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deberá monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (p. ej. espironolactona) y candesartán y sólo debe plantearse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

El mayor riesgo del tratamiento con tiazidas y diuréticos relacionados, como indapamida, es la hipopotasemia. La hipopotasemia puede causar trastornos musculares. Se han notificado casos de rhabdomiólisis, principalmente en casos de hipopotasemia grave. Se debe prevenir el riesgo de inicio de hipopotasemia (< 3,4 mmol/l) en los grupos de alto riesgo, como pacientes que estén desnutridos y/o que estén tomando varios medicamentos de forma concomitante, pacientes de edad avanzada, pacientes cirróticos con edema y ascitis, pacientes con enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca. En estos pacientes, la hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los preparados digitálicos y el riesgo de arritmias.

Los pacientes con un intervalo QT prolongado están también en riesgo, ya sea el origen congénito o iatrogénico. La hipopotasemia (al igual que la bradicardia) es por lo tanto un factor de predisposición al inicio de arritmias graves, en concreto, trastornos cardíacos potencialmente mortales del tipo “torsade de pointes”.

En estos pacientes, se requiere una monitorización de los niveles de potasio plasmáticos más frecuente. La primera medida de los niveles de potasio plasmático debe ser durante la primera semana de tratamiento. Si se detectan bajos niveles de potasio, es necesario corregirlos. La hipopotasemia asociada a bajos niveles de magnesio puede ser resistente al tratamiento si no se corrigen los niveles de magnesio.

Candesartán tiene la capacidad de inducir hiperpotasemia, mientras que indapamida puede conducir a hipopotasemia, lo que justifica su administración concomitante.

Sodio en plasma

Debe medirse antes del inicio del tratamiento, y después a intervalos regulares. La caída de los niveles de sodio en plasma puede ser inicialmente asintomática, por lo que resulta esencial su monitorización regular. En los pacientes de edad avanzada y cirróticos, la monitorización debe realizarse con mayor frecuencia (ver secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, a veces con consecuencias graves.

La hiponatremia con hipovolemia puede ser responsable de la deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede conducir a alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto es leve.

Magnesio en plasma

Las tiazidas y diuréticos relacionados incluidos indapamida han demostrado que aumentan la excreción urinaria de magnesio, que puede resultar en hipomagnesemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Calcio en plasma

Las tiazidas y los diuréticos relacionados pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar un leve y transitorio aumento del nivel de calcio en plasma. La hipercalcemia evidente puede ser debida a un hiperparatiroidismo no reconocido previamente.

Debe interrumpirse el tratamiento con el diurético antes de la exploración de la función paratiroidea.

Glucosa en sangre

La monitorización de la glucosa es importante en diabéticos tratados con indapamida, en particular en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico

En pacientes tratados con indapamida, puede aumentar la tendencia a los ataques de gota.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o, raramente, insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede excluirse con ARA-II. Al igual que con otros agentes antihipertensivos, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o ictus.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con ARA-II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6). En pacientes post-menarquicas, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Existen evidencias de que el uso concomitante de los inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante la utilización combinada de los inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si el tratamiento con bloqueo dual se considera absolutamente necesario, este sólo se debe llevar a cabo bajo supervisión de un especialista y estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, de los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no se deben usar concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos relacionados con tiazidas (ver sección 4.8). Si la reacción de fotosensibilidad ocurre durante el tratamiento, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si es considerablemente necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a rayos UVA artificiales.

Atletas

Se debe advertir a los atletas de que el hecho de que este producto contenga indapamida puede provocar resultados positivos en los controles de antidopaje.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Las sulfonamidas o derivados de sulfonamidas pueden causar reacciones idiosincrásicas que resulten en derrame coroideo con alteraciones en el campo de visión, miopía transitoria y glaucoma de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y ocurre durante horas o semanas tras el inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a la pérdida de visión permanente. El tratamiento principal consiste en interrumpir la ingesta de fármacos tan rápido como sea posible. Se debe considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece incontrolada. La alergia a las penicilinas o a las sulfonamidas se incluye dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Excipientes

Kanpiduo contiene lactosa

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones comunes a candesartán e indapamida

Combinaciones no recomendadas

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con los ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. El uso concomitante de indapamida y litio puede conducir a un aumento de las concentraciones de litio en plasma con signos de sobredosis, así como con una dieta libre de sodio (excreción urinaria de sodio reducida). Sin embargo, si se considera necesario el uso de este medicamento, debe realizarse una monitorización de los niveles de litio en sangre y llevarse a cabo el ajuste de dosis por titulación individual de los principios activos fuera de la combinación.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de los inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno, se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un agente único sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Cuando se inicia el tratamiento con un inhibidor de la ECA, puede ocurrir hipotensión repentina y/o fallo renal agudo en pacientes que tienen depleción de sodio preexistente (particularmente en pacientes con estenosis arterial renal).

En hipertensión, cuando el tratamiento principal con diuréticos haya causado depleción de sodio, es necesario:

- o interrumpir este medicamento 3 días antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la ECA y volver a empezar el tratamiento con un diurético distinto a los diuréticos ahorradores de potasio si fuera necesario;
 - o administrar dosis iniciales bajas del inhibidor de la ECA e incrementar la dosis regularmente.
- Se debe monitorizar la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Antiinflamatorios no esteroideos (por vía sistémica) incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, dosis altas ácido acetilsalicílico (≥ 3 g/día)

Cuando los ARA-II, como candesartán, son administrados simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (por ejemplo, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), puede ocurrir una atenuación del efecto antihipertensivo. Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Puede ocurrir una posible reducción del efecto antihipertensivo de la indapamida. El riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados es mayor (filtración glomerular disminuida). El paciente debe hidratarse y se debe monitorizar su función renal al inicio del tratamiento.

Combinaciones a tener en cuenta

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (como la heparina) pueden incrementar los niveles de potasio. Se deberán monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver sección 4.4).

Aunque las combinaciones racionales sean útiles en algunos pacientes, puede ocurrir igualmente hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Los niveles de potasio en plasma y el ECG deben monitorizarse, y si es necesario, se debe revisar el tratamiento.

Interacciones relacionadas con candesartán

Los compuestos que se han evaluado durante los estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, (por ej. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con otros medicamentos.

Interacciones relacionadas con indapamida

Combinaciones que requieren precaución

Principios activos que inducen torsade de pointes

- antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- antiarrítmicos de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretilio),
- algunos antipsicóticos.
 - Fenotiazidas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina)
 - Benzamidas (amisulpirida, sulpirida, sultoprida, tiaprida)
 - Butirofenonas (droperidol, haloperidol)
- Otros antipsicóticos (p. ej. pimozida)

- Otras sustancias (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina intravenosa, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, moxifloxacino, vincamina intravenosa, metadona, astemizol, terfenadina).

Existe un riesgo elevado de arritmias ventriculares, particularmente torsade de pointes (la hipopotasemia es un factor de riesgo). Se debe monitorizar la hipopotasemia y corregirla, si fuera necesario, antes de introducir esta combinación. Se debe monitorizar el nivel de electrolitos en sangre y el ECG. En presencia de hipopotasemia, utilice principios activos que no tengan la desventaja de causar torsade de pointes.

Otros compuestos que causen hipopotasemia: anfotericina B (IV), gluco- y mineralo- corticoides (sistémicos), tetracosactida, laxantes estimulantes

El riesgo de hipopotasemia está aumentado (efecto aditivo).

El potasio sérico debe ser monitorizado y corregido si fuera necesario. Se requiere precaución en pacientes que toman concomitantemente digitálicos. Estos pacientes deben tomar laxantes no estimulantes.

Baclofeno

El efecto antihipertensivo aumenta.

El paciente debe beber suficiente cantidad de líquido; la función renal se debe monitorizar al inicio del tratamiento.

Preparaciones digitálicas

La hipopotasemia y/o hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de los digitálicos.

Se recomienda la monitorización de los niveles de potasio, magnesio y ECG y, si es necesario, el ajuste del tratamiento.

Combinaciones que requieren atención especial

Alopurinol

El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Combinaciones a tener en consideración

Metformina

Aumenta el riesgo de la metformina a inducir acidosis láctica debido al posible fallo renal funcional asociado con diuréticos y más concretamente con diuréticos del asa. No utilice metformina cuando los niveles de creatinina en sangre excedan de 15 mg/l (135 µmol/l) en hombres y 12 mg/l (110 µmol/l) en mujeres.

Medios de contraste iodados

En pacientes deshidratados debido a diuréticos, el riesgo de fallo renal agudo se ve incrementado, particularmente cuando se utilizan altas dosis de medios de contraste iodados. El paciente se debe rehidratar antes de la administración del compuesto iodado.

Antidepresivos tipo imipramina, neurolépticos

Se incrementan el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Calcio (sales)

La disminución de la eliminación urinaria de calcio provoca un riesgo de hipercalcemia.

Ciclosporina, tacrólimus

Existe el riesgo de un aumento de los niveles de creatinina en plasma sin ningún cambio en los niveles circulatorios de ciclosporina, aun en la ausencia de depleción de agua/sodio.

Corticosteroides, tetracosactida (sistémica)

El efecto antihipertensivo puede verse disminuido (retención de agua y sodio debido a corticosteroides).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo, y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre. Este medicamento no se recomienda durante el periodo de lactancia.

Embarazo

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

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

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

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

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

Los datos del uso de indapamida en mujeres embarazadas no existen, o son limitados (menos de 300 embarazos). La exposición prolongada a las tiazidas durante el tercer trimestre de embarazo, puede reducir el volumen plasmático materno, así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, que puede causar una isquemia feto-placentaria y un retraso del desarrollo.

Los estudios en animales no indican daños directos o indirectos de la indapamida en relación a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

Lactancia

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

No existe información suficiente sobre la excreción de indapamida o sus metabolitos en leche materna. Puede ocurrir una hipersensibilidad a los medicamentos derivados de la sulfonamida e hipopotasemia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos.

Indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos que se han relacionado, durante la lactancia, con la disminución e incluso supresión de la lactancia de leche.

No se recomienda el uso de indapamida durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad reproductiva no han demostrado ningún efecto en la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3). No se han anticipado efectos en la fertilidad en humanos.

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. Sin embargo, deberá tenerse presente que durante el tratamiento con este medicamento pueden producirse diferentes reacciones relacionadas con la disminución de la presión sanguínea, que puede ocurrir en casos individuales, y se debe tener en cuenta que pueden producirse de manera ocasional mareos o cansancio durante el tratamiento con este medicamento. Como resultado de ello, la habilidad de conducir y utilizar máquinas puede verse reducida.

4.8. Reacciones adversas

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- Rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- Muy rara ($< 1/10\ 000$)
- Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas ocurridas con candesartán durante los ensayos clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia global de acontecimientos adversos con candesartán no mostró relación con la dosis o la edad. Los abandonos durante el tratamiento debidos a acontecimientos adversos fueron similares con candesartán (3,1%) y placebo (3,2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos con pacientes hipertensos, se definieron las siguientes reacciones adversas con candesartán basándose en las reacciones adversas con candesartán con una incidencia de al menos 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Teniendo en cuenta este criterio, las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

Los efectos adversos más comúnmente reportados con indapamida son hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, en su mayoría dermatológicas, en sujetos con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Tabla resumen de frecuencias adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Candesartán	Indapamida
<i>Infecciones e Infestaciones</i>	Infección respiratoria	Frecuente	-
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Leucopenia, agranulocitosis	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-
	Trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica	-	Muy rara
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hiperpotasemia	Muy rara	Frecuente
	Hiponatremia	Muy rara	Poco frecuente
	Hipocloremia, hipomagnesemia	-	Rara
	Hipercalcemia	-	Muy rara
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Vértigo, cefalea	Frecuente	Rara
	Fatiga, parestesia	-	Rara
	Síncope	-	Frecuencia no

			conocida
<i>Trastornos oculares</i>	Miopía, visión borrosa, alteración de la visión, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos cardiacos</i>	Arritmia	-	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente mortal) (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión	-	Muy rara
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos	Muy rara	-
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Muy rara	Rara
	Diarrea	Frecuencia no conocida	-
	Vómitos		Poco frecuente
	Estreñimiento, boca seca	-	Rara
	Pancreatitis	-	Muy rara
	Angioedema intestinal	Muy rara	-
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Función hepática anormal	Muy rara	Muy rara
	Aumento de enzimas hepáticas	Muy rara	-
	Hepatitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Posibilidad de inicio de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4)	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito.	Muy rara	-
	Reacciones de hipersensibilidad, erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Edema angioneurótico, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven Johnson	-	Muy rara
	Posible empeoramiento de lupus eritematoso preexistente, reacciones de hipersensibilidad (ver secciones 4.4)	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Dolor de espalda, artralgia	Muy rara	-
	Espasmos musculares, debilidad muscular, rabdomiólisis	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección	Muy rara	Muy rara

	4.4)		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Disfunción eréctil	-	Poco frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5), aumento de la glucemia (ver sección 4.4.), aumento de la uricemia (ver sección 4.4)	-	Frecuencia no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante los estudios de fase II y III que compararon indapamida 1,5 mg y 2,5 mg, el análisis de potasio plasmático mostró un efecto dosis-dependiente de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático <3,4 mmol/l en el 10% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático <3,4 mmol/l en el 25% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 10% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,41 mmol/l.

Resultados de laboratorio

En general, no se ha observado que candesartán produzca alteraciones clínicamente importantes sobre los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Considerando su actividad farmacológica, la manifestación de sobredosis más probable de candesartán es la hipotensión sintomática y mareo. En informes de casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán), la recuperación del paciente no resultó problemática.

Indapamida no es tóxica a dosis de hasta 40 mg, es decir, aproximadamente 16 veces la dosis terapéutica. Los signos de intoxicación aguda son mayoritariamente alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico (hiponatremia, hipopotasemia), que se manifiestan como náuseas, vómitos, hipotensión, convulsiones, vértigo, mareos, confusión, poliuria u oliguria posiblemente hasta el punto de anuria (debido a la hipovolemia)

Tratamiento

Las medidas iniciales de sobredosis con candesartán/indapamida deben incluir la administración de carbón activo para disminuir la absorción de las sustancias activas ingeridas, seguida del restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico en un centro médico. Si se produjese una hipotensión sintomática, deberá instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente se colocará en posición supina con las piernas elevadas. Si todo esto no fuera suficiente, deberá aumentarse el volumen

plasmático mediante la perfusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Si las medidas anteriormente mencionadas no resultan suficientes, pueden administrarse medicamentos simpaticomiméticos.

Candesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II (ARA-II) y diuréticos; código ATC: C09DA06.

Mecanismo de acción

Candesartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva 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 principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, la estimulación de la producción de aldosterona, la regulación de la homeostasis de sales y agua y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor de tipo 1 (AT1).

Indapamida es un derivado de las sulfonamidas con un anillo indol, relacionado farmacológicamente con los diuréticos tiazídicos, que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución.

Efectos farmacodinámicos

Candesartán es un profármaco adecuado para uso oral. Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción a través del tracto gastrointestinal. El candesartán es un ARA-II, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.

Candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No se produce efecto en la ECA, ni potenciación de la bradiquinina o sustancia P. En ensayos clínicos controlados que comparan candesartán con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue inferior en pacientes que recibían candesartán. Candesartán no se unió o bloqueó otros receptores hormonales o canales iónicos considerados importantes en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) causa un aumento relacionado con la dosis de los niveles plasmáticos de renina, de los niveles de angiotensina I y angiotensina II y un descenso de la concentración plasmática de aldosterona.

Indapamida aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, con lo que aumenta la diuresis y ejerce un efecto antihipertensivo.

Eficacia clínica y seguridad

Asociada a candesartán

En la hipertensión, candesartán causa una reducción prolongada y dosis-dependiente de la presión sanguínea arterial. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin que se produzca un aumento reflejo del ritmo cardíaco. No existen indicios que indiquen una hipotensión grave o exagerada con la primera dosis o un efecto rebote después del cese del tratamiento.

Después de la administración de una dosis única de candesartán, el inicio del efecto antihipertensivo tiene lugar generalmente durante las primeras 2 horas. Con un tratamiento continuo, la mayor reducción en la presión sanguínea con cualquier dosis se alcanza generalmente dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Según un metaanálisis, el efecto adicional medio de un aumento de dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día fue pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes cabe esperar un efecto superior a la media. Candesartán una vez al día proporciona una

reducción eficaz y constante de la presión durante 24 horas, con una escasa diferencia entre los efectos pico y valle durante el intervalo de dosificación. Se ha comparado el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán en dos estudios aleatorizados, doble ciego, en un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con candesartán 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con losartán potásico 100 mg una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona presentan un efecto antihipertensivo menos pronunciado en pacientes de raza negra (normalmente se trata de una población con niveles bajos de renina) que en pacientes de otras razas. Éste también es el caso de candesartán. En un ensayo clínico abierto en 5.156 pacientes con hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (14,4/10,3 mmHg frente a 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartán incrementa el flujo sanguíneo renal y no modifica o aumenta la velocidad de filtración glomerular mientras que se reduce la resistencia vascular y la fracción de filtración. En un estudio clínico llevado a cabo durante 3 meses en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con candesartán redujo la excreción urinaria de albúmina (relación albúmina/creatinina, media 30%, IC 95%: 15-42%). Actualmente no existen datos sobre el efecto de candesartán en la progresión de la nefropatía diabética.

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

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

En dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y V NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de inhibidores de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño de 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 ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para analizar los beneficios de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente debido a un aumento en el riesgo de resultados adversos. Las muertes por causas

cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo con aliskireno que en el grupo placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el grupo placebo.

Asociada a indapamida

Los estudios de fases II y III en los que se ha usado en forma de monoterapia han mostrado un efecto antihipertensor que se mantiene durante 24 horas. Este efecto estaba presente a dosis en las que el efecto diurético era de intensidad leve.

La actividad antihipertensiva de la indapamida está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y una disminución de la resistencia arteriolar y periférica total.

La indapamida disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

Los diuréticos tiazídicos y los relacionados alcanzan a cierta dosis una meseta terapéutica, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. No debe aumentarse la dosis si el tratamiento es ineficaz.

Se ha demostrado también, a corto, medio y largo plazo en el paciente hipertenso, que la indapamida:

- no interfiere con el metabolismo de los lípidos: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL;
- no interfiere con el metabolismo glucídico, incluso en los pacientes hipertensos diabéticos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Candesartán

Tras la administración oral, candesartán cilexetilo se convierte en el principio activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es de aproximadamente un 40% después de la administración de una solución oral de candesartán cilexetilo. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos en comparación con la misma solución oral es aproximadamente del 34%, con muy poca variabilidad. La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es, por lo tanto, del 14%. La concentración sérica máxima media (C_{max}) se alcanza a las 3-4 horas después de la toma del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartán se incrementan linealmente con dosis crecientes en el intervalo de dosis terapéutico. No se observaron diferencias en la farmacocinética relacionadas con el sexo. El área bajo la curva de la concentración sérica frente al tiempo (AUC) del candesartán no está afectada significativamente por la comida. El candesartán se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas (más de un 99%). El volumen de distribución aparente del candesartán es de 0,1 l/kg. La biodisponibilidad del candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Indapamida

Indapamida tiene una biodisponibilidad elevada (93%). El tiempo en alcanzar los niveles máximos en sangre (T_{max}) varía desde 1 a 2 horas después de la administración de 2,5 mg. La unión de la indapamida a las proteínas plasmáticas es superior al 75%. Su semivida de eliminación del plasma es de 14 a 24 horas (media: 18 horas). La administración repetida de indapamida aumenta los niveles en plasma hasta la meseta, en comparación con la administración única en la que esta meseta permanece estable en el tiempo y no produce acumulación.

Biotransformación y eliminación

Candesartán

Candesartán se elimina inalterado principalmente en la orina y bilis y en una pequeña proporción se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no muestran ningún efecto sobre el CYP2C9 y CYP3A4. En función de los datos *in vitro*, no cabría esperar que se produjera interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo es dependiente de los isoenzimas del citocromo

P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La vida media terminal del candesartán es de aproximadamente 9 horas. No se produce acumulación tras dosis múltiples.

El aclaramiento plasmático total es de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán se produce por filtración glomerular y por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado radiactivamente con C^{14} , aproximadamente un 26% de la dosis se excreta en orina como candesartán y un 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartán y un 10% como metabolito inactivo.

Indapamida

El aclaramiento renal representa menos del 10% del aclaramiento sistémico total de indapamida, demostrando el rol dominante del aclaramiento hepático. La indapamida metabolizada, se excreta principalmente en la orina. Los parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados en pacientes con insuficiencia renal.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Candesartán

En comparación con sujetos jóvenes, en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) se produce un incremento en la C_{max} y la AUC del candesartán de aproximadamente el 50% y el 80%, respectivamente. Sin embargo, la respuesta a la presión sanguínea y la incidencia de acontecimientos adversos es similar después de una dosis de candesartán cilexetilo en pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la C_{max} y AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, pero la $t_{1/2}$ no varió, en comparación con los pacientes con función renal normal. Los correspondientes cambios en pacientes con insuficiencia renal grave eran aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La $t_{1/2}$ terminal de candesartán era aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. El AUC de candesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis era similar al 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 la AUC media del candesartán (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de candesartán/indapamida en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.2).

Las propiedades farmacocinéticas de candesartán fueron evaluadas en niños hipertensos de edades entre 1 y < 6 años y de 6 a <17 años en dos estudios farmacocinéticos únicos.

En niños con edades de 1 a < 6 años, 10 niños con peso de 10 a < 25 kg recibieron una dosis única de 0,2 mg/kg de suspensión oral. No hubo correlación entre la C_{max} y el AUC con la edad o el peso. No se han recogido datos de aclaramiento, por tanto, no se conoce la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso/edad en esta población.

En niños con edades de 6 a <17 años, 22 niños recibieron una dosis única de 16 mg en comprimidos. No hubo correlación entre la C_{max} y el AUC con la edad. Sin embargo, el peso parece tener una correlación significativa con el AUC ($p=0,011$) y la C_{max} ($p=0,012$). No se han recogido datos de aclaramiento, por tanto, no se conoce la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso/edad en esta población.

Los niños >6 años tuvieron una exposición similar a la de los adultos a los que se les administró la misma dosis.

No se ha investigado la farmacocinética de candesartán cilexetilo en pacientes pediátricos < 1 año de edad (ver secciones 4.3 y 5.3).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Candesartán

No hay evidencias de toxicidad sistémica o de órganos diana anormales con las dosis clínicamente recomendadas. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis altas de candesartán poseen efectos en los riñones y sobre parámetros de las células rojas de la sangre en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán causó una reducción de los parámetros de las células rojas de la sangre (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Candesartán indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, causando alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán. A dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales parece que carece de importancia.

En estudios preclínicos en ratas normotensas recién nacidas y jóvenes, candesartán causó una reducción de peso corporal y cardíaco. Como en los animales adultos, estos efectos se consideran resultado de la acción farmacológica de candesartán. A la dosis más baja de 10 mg/kg, la exposición para candesartán fue entre 12 y 78 veces los niveles encontrados en niños de 1 a <6 años que recibieron candesartán cilexetilo a una dosis de 0,2 mg/kg y de 7 a 54 veces aquellas encontradas en niños de 6 a < 17 años que recibieron candesartán cilexetilo a una dosis de 16 mg. Como en estos estudios no se identificó un nivel sin efecto observado, no se conoce el margen de seguridad sobre los efectos en el peso cardíaco ni la relevancia clínica del hallazgo.

En fases avanzadas del embarazo se ha observado fetotoxicidad (ver sección 4.6).

Los datos de los ensayos de mutagénesis *in vitro* e *in vivo* indican que candesartán no ejerce una actividad mutagénica o clastogénica en condiciones de uso clínico.

No hubo evidencia de carcinogenotoxicidad.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeña un papel crítico en el desarrollo de los riñones dentro del útero. Se ha demostrado que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona da lugar al desarrollo anormal de los riñones en ratones muy jóvenes. La administración de fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona se puede alterar el desarrollo normal de los riñones. Por lo tanto, los niños menores de 1 año no deben recibir candesartán (ver sección 4.3). Se debe tener en cuenta que candesartán/indapamida, no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (ver secciones 4.2).

Indapamida

Indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

Las dosis más altas administradas por vía oral a diferentes especies animales (40 a 8 000 veces la dosis terapéutica) han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida.

Los principales síntomas de intoxicación durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada por vía intravenosa o intraperitoneal estuvieron relacionados con el efecto farmacológico de la indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado embriotoxicidad ni teratogenicidad.

No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Macrogol 8000
Hidroxipropilcelulosa
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Carmelosa cálcica
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Óxido de hierro rojo (E172) – *solamente en los comprimidos de 16 mg/2,5 mg*

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (PVC/PVDC-Aluminio): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimidos en una caja.

Blíster calendarizado

Blíster (PVC/PVDC - Aluminio): 14, 28, 56, 84, 98 comprimidos, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kanpiduo 8 mg/2,5 mg comprimidos. 89.950
Kanpiduo 16 mg/2,5 mg comprimidos. 89.949

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

Noviembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025

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