



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0147

BUENOS AIRES, 08 ENÉ 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011280-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SANDOZ S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República de Eslovenia y fraccionada, acondicionada y distribuida en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0147

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

6. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.



DISPOSICIÓN N° 0147

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CANDEMOX PLUS y nombre/s genérico/s CANDESARTAN CILEXETIL+HIDROCLOROTIAZIDA, la que será elaborada en República de Eslovenia y acondicionado en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por SANDOZ S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



DISPOSICIÓN N° 0147

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **0 1 4 7**

interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-011280-11-1

DISPOSICIÓN N°:

0 1 4 7

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0147**

Nombre comercial: CANDEMOX PLUS

Nombre/s genérico/s: CANDESARTAN CILEXETIL+HIDROCLOROTIAZIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ELABORACION A GRANEL LEK PHARMACEUTICALS d.d.,
VEROVSKOVA LJUBLJANA, ESLOVENIA – FRACCIONADO, ACONDICIONADO Y
DISTRIBUIDO POR SANDOZ S.A., CRAMER 4130, CIUDAD AUTONOMA DE
BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CANDEMOX PLUS 8.

Clasificación ATC: C09DA06.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ESENCIAL CUANDO LA



0147

Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

MONOTERAPIA CON CANDESARTAN CILEXETIL O HIDROCLOROTIAZIDA NO ES SUFICIENTE

Concentración/es: 12.5 mg DE HIDROCLOROTIAZIDA, 8 mg DE CANDESARTAN CILEXETIL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg, CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 1.62 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 84.08 mg, POVIDONA K 30 3.9 mg, CARRAGENINA 3.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 16.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



0147

Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.7.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CANDEMOX PLUS 16.

Clasificación ATC: C09DA06.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ESENCIAL CUANDO LA MONOTERAPIA CON CANDESARTAN CILEXETIL O HIDROCLOROTIAZIDA NO ES SUFICIENTE.

Concentración/es: 12.5 mg DE HIDROCLOROTIAZIDA, 16 mg DE CANDESARTAN CILEXETIL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Générico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg, CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 1.62 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 75.85 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.03 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 mg, POVIDONA K 30 3.9 mg, CARRAGENINA 3.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 16.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS

ca,



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **0 1 4 7**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0147

Orsingher

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



0147

PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA
CANDEMOX PLUS® 8
CANDESARTAN CILEXETIL 8 MG
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 MG
Comprimidos
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido de Candemox Plus® 8 contiene:

Candesartan cilexetil..... 8 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Povidona K30, Carragenina,
Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.....C.S.

Posología: Según prescripción médica

Almacenar en el envase original, a una temperatura menor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

Conteniendo: 7 comprimidos

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

Mantener fuera del alcance de los niños

País de procedencia:

Eslovenia

Elaborador del granel:

LEK PHARMACEUTICALS d.d.

Verovškova 57,

SI-1526 Ljubljana, Eslovenia

Fraccionado, acondicionado y distribuido por:

SANDOZ S.A.

Crámer 4130 - C1429AJZ - Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 y 500 comprimidos (estos dos últimos para uso exclusivo de hospitales), sólo se diferenciarán en la Indicación de su contenido.


SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.925



0147

PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA
CANDEMOX PLUS® 16
CANDESARTAN CILEXETIL 16 MG
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 MG
Comprimidos
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido de Candemox Plus® 16 contiene:

Candesartan cilexetil.....16 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Oxido de hierro rojo E172, Oxido de hierro amarillo E172; Almidón de maíz, Povidona K30, Carragenina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.....C.S.

Posología: Según prescripción médica

Almacenar en el envase original, a una temperatura menor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°.....

Conteniendo: 7 comprimidos

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

Mantener fuera del alcance de los niños

País de procedencia:

Eslovenia

Elaborador del granel:

LEK PHARMACEUTICALS d.d.
Verovškova 57,
SI-1526 Ljubljana, Eslovenia

Fraccionado, acondicionado y distribuido por:

SANDOZ S.A.

Crámer 4130 - C1429AJZ - Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 y 500 comprimidos (estos dos últimos para uso exclusivo de hospitales), sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.


SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Gemelli Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.928



0144

PROYECTO DE PROSPECTO

Sandoz

CANDEMOX PLUS®

CANDESARTAN CILEXETIL/HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido de Candemox Plus® 8 mg/12,5 mg contiene:

Candesartan cilexetil..... 8,000 mg
Hidroclorotiazida.....12,500 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato 84,080 mg; Almidón de maíz 16,250 mg; Povidona K30 3,900 mg; Carragenina 3,250 mg; Croscarmelosa sódica 1,620 mg; Estearato de magnesio 0,400 mg.

Cada comprimido de Candemox Plus® 16 mg/12,5 mg contiene:

Candesartan cilexetil.....16,000 mg
Hidroclorotiazida.....12,500 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato 75,850 mg; Óxido de hierro rojo E172 0,030; Óxido de hierro amarillo E172 0,200 mg; Almidón de maíz 16,250 mg; Povidona K30 3,900 mg; Carragenina 3,250 mg; Croscarmelosa sódica 1,620 mg; Estearato de magnesio 0,400 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Hipotensor. Diurético.

INDICACIONES

Hipertensión esencial cuando la monoterapia con candesartan cilexetil o hidrociorotiazida no es suficiente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de la angiotensina II asociados a diuréticos. *Código ATC:* C09DA06.

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

El candesartan cilexetil es un profármaco que se convierte rápidamente en el principio activo candesartan, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matriculada 16.928



Candesartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores de tipo AT1, con una fuerte unión y una lenta disociación de los mismos. posee actividad agonista.

El candesartan no afecta a la ECA o a otros sistemas enzimáticos normalmente asociados con el uso de los inhibidores de la ECA. Puesto que no tiene efecto sobre la degradación de quininas, o sobre el metabolismo de otras sustancias, como la sustancia P, parece poco probable que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, puedan asociarse a incidencia de tos. En estudios clínicos controlados en los que se comparó el candesartan cilexetil con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue inferior en los pacientes tratados con candesartan cilexetil. El candesartan no se fija ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de conocida importancia en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la AT1 da lugar a incrementos dosis-dependientes de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II, y a una disminución de la concentración plasmática de aldosterona.

Los efectos de 8 a 16 mg (dosis media de 12 mg) de candesartan cilexetil, 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 candesartan 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 candesartan, y de 167/90 a 149/82 mmHg en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria, eventos cardiovasculares importantes (mortalidad cardiovascular, ictus no fatal e infarto de miocardio no fatal).

En el grupo de candesartan se registraron 26,7 eventos por 1.000 pacientes-año frente a 30,0 eventos por 1.000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo 0,89, IC 95% de 0,75 a 1,06, p=0,19).

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

El candesartan y la hidroclorotiazida tienen efectos antihipertensivos aditivos.

En pacientes hipertensos, candesartan/hidroclorotiazida causa una reducción de la presión arterial efectiva 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 candesartan/hidroclorotiazida, el inicio del efecto antihipertensivo tiene lugar en las 2 horas siguientes a la administración. Con un tratamiento continuado, la máxima reducción de la presión arterial se alcanza a las cuatro semanas y se mantiene durante todo el tratamiento. Una administración diaria de



candesartan/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 candesartan/hidroclorotiazida produjo una disminución significativamente superior y controló un número de pacientes significativamente mayor, que una combinación fija similar aprobada, que contenía un antagonista de los receptores de angiotensina II e hidroclorotiazida. En estudios aleatorizados, a doble ciego, la incidencia de reacciones adversas, especialmente tos, fue inferior durante el tratamiento con candesartan cilexetil/hidroclorotiazida que durante el tratamiento con combinaciones de inhibidores de la ECA e hidroclorotiazida.

Candesartancilexetil/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 candesartan cilexetil/hidroclorotiazida en pacientes con enfermedades renales o nefropatías, disminución de la función ventricular izquierda/insuficiencia cardíaca congestiva y post-infarto de miocardio.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Candesartancilexetil

Después de su administración oral, candesartan cilexetil es convertido en el principio activo candesartan.

La biodisponibilidad absoluta de candesartan es aproximadamente del 40% después de la administración oral de una solución de candesartan cilexetil. La biodisponibilidad relativa de una formulación de candesartan cilexetil en comprimidos, en comparación con la misma solución oral, es aproximadamente del 34% con muy poca variabilidad. La concentración sérica máxima media ($C_{máx}$) se alcanza 3-4 horas después de la ingesta del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartan aumentan de forma lineal al incrementar las dosis dentro del intervalo terapéutico de dosificación. No se han observado diferencias de la farmacocinética de candesartan relacionadas con el sexo. El área bajo la curva de las concentraciones séricas de candesartan respecto al tiempo (AUC) no está afectada significativamente por los alimentos.

El candesartan se une en gran medida a proteínas plasmáticas (más de un 99%). El volumen de distribución aparente de candesartan es de 0,1 l/kg.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es rápidamente absorbida a partir del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 70%. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la absorción en aproximadamente un 15%. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema marcado.

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

Metabolismo y eliminación

Candesartancilexetil

El candesartan se elimina principalmente inalterado en orina y bilis, sólo una pequeña proporción es eliminado por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no indican ningún efecto sobre CYP2C9 y CYP3A4. En base a los datos *in vitro*, no es de esperar que se produzca ninguna interacción *in vivo* con medicamentos cuyo



metabolismo dependa de los isoenzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de candesartan es de aproximadamente 9 horas. No se produce acumulación tras su administración repetida. La vida media de candesartan no varía (aproximadamente 9 h) después de la administración de candesartan cilexetil en combinación con hidroclorotiazida. Se produce un aumento en la AUC (15-18%) y en la $C_{máx}$ (23-24%) cuando se administra junto con hidroclorotiazida. Esto no se considera de importancia clínica. Además, se recomienda ajustar la dosis de cada uno de los principios activos antes de pasar al tratamiento con candesartan/hidroclorotiazida. No se produce acumulación adicional de candesartan tras la administración repetida de la combinación en comparación con candesartan en monoterapia.

El aclaramiento plasmático total de candesartan es de aproximadamente 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de alrededor de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartan tiene lugar por filtración glomerular y por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartan cilexetil marcado con ^{14}C , aproximadamente un 26% de la dosis fue excretada en orina como candesartan, y un 7% como metabolito inactivo, mientras que aproximadamente un 56% de la dosis se recuperó en heces como candesartan y un 10% como metabolito inactivo.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza, y se excreta casi totalmente de forma inalterada por filtración glomerular y por secreción tubular activa. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de hidroclorotiazida es de aproximadamente 8 horas. Aproximadamente, el 70% de una dosis oral es eliminada en orina en 48 horas.

La vida media de la hidroclorotiazida no varía (aproximadamente 8 h) después de la administración de hidroclorotiazida en combinación con candesartan cilexetil. No se produce acumulación de hidroclorotiazida tras la administración repetida de la combinación en comparación con hidroclorotiazida en monoterapia.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Candesartan cilexetil

En individuos mayores (más de 65 años), la $C_{máx}$ y la AUC de candesartan están aumentadas aproximadamente un 50% y 80%, respectivamente en comparación con individuos jóvenes. No obstante, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de reacciones adversas son similares después de la administración de una dosis de candesartan/hidroclorotiazida en individuos jóvenes o ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la $C_{máx}$ y la AUC de candesartan aumentaron con la administración repetida en aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, pero la $t_{1/2}$ terminal no se modificó, en comparación con pacientes con la función renal normal. Las correspondientes variaciones en pacientes con insuficiencia renal grave fueron aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. El $t_{1/2}$ terminal de candesartan 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 pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se produjo un incremento del 23% del AUC de candesartan.

Hidroclorotiazida

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



POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Via oral

Dosis

La dosis recomendada de candesartan/hidroclorotiazida es 8 mg/12,5 mg diarios y 16 mg/12,5 mg para dosificaciones más altas.

La dosis de candesartan cilexetil debe ser ajustada antes de pasar al tratamiento concandesartan/hidroclorotiazida.

Cuando sea clínicamente conveniente, se podrá considerar la posibilidad de sustituir directamente la monoterapia por candesartan/hidroclorotiazida. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza normalmente dentro de las primeras cuatro semanas desde el inicio del tratamiento.

Forma de administración

Candesartan/hidroclorotiazida debe tomarse una vez al día, con o sin comida.

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Uso en pacientes con reducción del volumen intravascular

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

Uso en pacientes con la función renal alterada

En este tipo de pacientes se prefiere el uso de diuréticos del asa al de tiazidas. Se recomienda ajustar las dosis de candesartan cilexetil en caso de pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ASC antes de pasar al tratamiento con candesartan/hidroclorotiazida (la dosis inicial recomendada de candesartan cilexetil es de 4 mg en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada). Candesartan/hidroclorotiazida no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ASC).

Uso en pacientes con la función hepática alterada

Se recomienda ajustar las dosis de candesartan cilexetil en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada antes de pasar al tratamiento con candesartan/hidroclorotiazida (la dosis inicial recomendada de candesartan cilexetil es de 2 mg en estos pacientes). Candesartan/hidroclorotiazida no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Candesartan/hidroclorotiazida no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre la seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es una sustancia activa derivada de la sulfonamida).
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ASC).



- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.
- Gota.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal/Trasplante renal

En estos pacientes se prefiere el uso de diuréticos del asa al uso de tiazidas. Cuando se emplea candesartan/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 en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal.

Estenosis de la arteria renal

Otros medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina-aldosterona, por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de riñón único. Un efecto similar podría producirse con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Reducción del volumen intravascular

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

Anestesia y cirugía

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

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deberán emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores del balance hidro-electrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No se tiene experiencia clínica sobre la administración de candesartan/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Se recomienda especial precaución en pacientes que sufren alteraciones hemodinámicas relacionadas con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, o cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

Hiperaldosteronismo primario

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

Desequilibrio electrolítico



Como para cualquier paciente que reciba terapia diurética, deberán efectuarse determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio en los fluidos o en los electrolitos (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar elevaciones ligeras e intermitentes de las concentraciones séricas de calcio.

Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de un hiperparatiroidismo latente. Antes de efectuar las pruebas para evaluar la función paratiroidea, deberá discontinuarse el tratamiento con tiazidas.

La hidroclorotiazida incrementa de forma dosis-dependiente la excreción urinaria de potasio, lo cual puede dar lugar a hipokalemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartan cilexetil. El riesgo de hipokalemia puede estar aumentado en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis excesiva, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH).

En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina aldosterona, no se recomienda el uso concomitante de candesartan/hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden incrementar las concentraciones séricas de potasio (por ej. heparina sódica), pueden producir un incremento de los niveles séricos de potasio.

Aunque no se tiene experiencia con el uso de candesartan/hidroclorotiazida, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, podría producir hiperkalemia. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen la insuficiencia renal, y/o insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Se deben monitorizar los niveles de potasio y el equilibrio electrolítico durante el tratamiento en pacientes con riesgo de hiperkalemia.

Con el uso de tiazidas se ha observado un aumento de la excreción urinaria de magnesio, que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Advertencias generales

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedades renales subyacentes, incluyendo la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. No puede excluirse la posibilidad de que se produzcan efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Al igual que con cualquier antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin una historia de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con estas alteraciones.



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

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 antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg contenida en los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no se han comunicado efectos o estos han sido mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar ataques de gota en pacientes susceptibles.

Fotosensibilidad

Se han observado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. En caso de que se produzcan reacciones de fotosensibilidad durante el tratamiento, es recomendable finalizar el mismo. En caso de que sea necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a radiaciones UVA artificiales.

Test antidopaje

Debido a hidroclorotiazida, el uso de candesartan/hidroclorotiazida puede dar lugar a resultados positivos en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

Interacciones relacionadas con la combinación

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

El riesgo de hipokalemia puede aumentar con el uso concomitante de esteroides o de hormona adrenocorticotropa (ACTH).

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

Interacciones relacionadas con candesartan

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenciamida, nifedipina y enalapril. No se han identificado para candesartan cilexetil interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

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

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

Cuando se administran de forma simultánea antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2,



ácido acetilsalicílico (>3g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes 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. El efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida es amortiguado por los AINEs.

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida

Se puede esperar que el efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida pueda ser potenciado por otros medicamentos que se asocian con una pérdida de potasio e hipokalemia (por ej. otros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico). En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina aldosterona, el uso concomitante de candesartan/hidroclorotiazida y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio (por ej. heparina sódica), pueden producir incrementos del potasio sérico.

La hipokalemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los efectos cardiotóxicos potenciales de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico cuando se administra candesartan/hidroclorotiazida con este tipo de medicamentos.

La absorción de hidroclorotiazida se ve reducida por colestipol o colestiramina.

El efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por. ej. tubocurarina) puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una disminución de la excreción. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o Vitamina D, deberán monitorizarse las concentraciones de calcio séricas y ajustarse la dosis de acuerdo a esta monitorización.

El efecto hiperglucémico de los β -bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por tiazidas.

Los agentes anticolinérgicos (por ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas causadas por amantadina.

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

El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los antidiabéticos, incluyendo la insulina.

La hidroclorotiazida puede provocar un descenso de la respuesta arterial a las aminas presoras (por. ej. adrenalina), pero no lo suficiente como para eliminar el efecto presor.



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

No existe interacción clínicamente significativa entre la hidroclorotiazida y los alimentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante el embarazo, no debe iniciarse un tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deberán ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que disponga de un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si es adecuado, iniciar un tratamiento alternativo.

Existen datos muy limitados sobre el uso del candesartan/hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Estos datos son insuficientes para sacar conclusiones sobre el riesgo potencial para el feto cuando se utiliza durante el primer trimestre.

En seres humanos, la perfusión renal del feto, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, comienza en el segundo trimestre de embarazo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia). Está contraindicado el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas, deberán ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que dispongan de un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo. Cuando se haya diagnosticado el embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II e iniciar, si es apropiado, un tratamiento alternativo.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta y puede reducir el volumen plasmático así como también el flujo sanguíneo uteroplacentario. Esto también puede causar trombocitopenia neonatal.

En base a la información anterior, el candesartan/hidroclorotiazida no debe usarse durante el embarazo.

En caso de haber ocurrido una exposición a inhibidores de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo.

Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de los receptores de la angiotensina II, deben ser observados estrechamente por si se produce hipotensión.

Lactancia

Candesartan cilexetil

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de candesartan/hidroclorotiazida durante la lactancia, no debe administrarse candesartan/hidroclorotiazida durante este periodo, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos, especialmente en el caso de recién nacidos o prematuros.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

014



No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en base a las propiedades farmacodinámicas de candesartan/hidroclorotiazida, parece improbable que dicha capacidad resulte afectada. Cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, deberá tenerse en cuenta que ocasionalmente, puede producirse sensación de mareo y cansancio durante el tratamiento de la hipertensión.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se definen de acuerdo a la siguiente convención:

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 ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En estudios clínicos controlados los casos de abandono del tratamiento debido a reacciones adversas fueron similares para candesartan cilexetil/hidroclorotiazida (3,3%) y placebo (2,7%).

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

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo

En la experiencia post-comercialización se han registrado las siguientes reacciones adversas con candesartan cilexetil:

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperkalemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en

		pacientes sensibles
--	--	---------------------

Se han registrado las siguientes reacciones adversas con hidroclorotiazida en monoterapia, generalmente con dosis de 25 mg o superiores.

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
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	Hiper glucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia)
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alteraciones del sueño, depresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, vértigo
	Raras	Parestesia
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa transitoria
Trastornos cardíacos	Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Angeritis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento
	Raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia (ictericia colestásica intrahéptica)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción, urticaria, reacciones de fotosensibilidad
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas 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
	Raras	Incrementos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina sérica

Resultados analíticos

Se detectaron incrementos de la uricemia, glucemia, y ALAT (GPT) en suero, como reacciones adversas ligeramente más frecuentes con candesartan cilexetil/hidroclorotiazida (índices preliminares de 1,1%, 1,0% y 0,9%, respectivamente) que con placebo (0,4%, 0,2% y 0%, respectivamente). Se han observado pequeñas disminuciones en la hemoglobina e incrementos en la ASAT (GOT) en suero en pacientes aislados tratados con candesartan



cilexetil/hidroclorotiazida. Se han observado aumentos de creatinina, urea o potasio y descensos de sodio.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

En base a consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de sobredosis de candesartan cilexetil podría ser hipotensión sintomática y mareos. En notificaciones individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartan cilexetil) los pacientes se recuperaron sin ningún problema.

La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es una pérdida aguda de fluidos y electrolitos. Pueden observarse también síntomas tales como mareo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmias ventriculares, sedación/alteración de la conciencia y calambres musculares.

Tratamiento

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de candesartan/hidroclorotiazida. No obstante, se sugieren las siguientes medidas en caso de sobredosis.

Cuando esté indicado, debe considerarse la posibilidad de inducir el vómito o proceder a un lavado gástrico. Si se produce hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente debe colocarse en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se debe aumentar el volumen plasmático mediante la perfusión de solución salina isotónica.

Debe valorarse el equilibrio ácido y electrolítico sérico, y corregirlo en caso necesario. Si las medidas mencionadas no son suficientes, deberán administrarse simpaticomiméticos.

Candesartan no puede ser eliminado por hemodiálisis. Se desconoce en qué medida hidroclorotiazida puede ser eliminada por hemodiálisis.

En caso de sobredosis comunicarse con:

Centro de Intoxicación -

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" - Tel.: 4 962-2247/6666

Hospital Posadas (Haedo) - Tel.: 4 658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 y 500 comprimidos (estos dos últimos para uso exclusivo de hospitales).

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Almacenar en el envase original, a una temperatura menor a 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

País de procedencia:



0147

Eslovenia

Elaborador del granel:

LEK PHARMACEUTICALS d.d.
Verovškova 57,
SI-1526 Ljubljana, Eslovenia

Fracccionado, acondicionado y distribuido por:

SANDOZ S.A.
Crámer 4130 - C1429AIZ - Buenos Aires, Argentina.
4704-2401
Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil – Farmacéutica

Última revisión:



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011280-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0147 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por SANDOZ S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CANDEMOX PLUS

Nombre/s genérico/s: CANDESARTAN CILEXETIL+HIDROCLOROTIAZIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ELABORACION A GRANEL LEK PHARMACEUTICALS d.d., VEROVSKOVA LJUBLJANA, ESLOVENIA - FRACCIONADO, ACONDICIONADO Y DISTRIBUIDO POR SANDOZ S.A., CRAMER 4130, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A. 7.

Nombre Comercial: CANDEMOX PLUS 8.

Clasificación ATC: C09DA06.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ESENCIAL CUANDO LA MONOTERAPIA CON CANDESARTAN CILEXETIL O HIDROCLOROTIAZIDA NO ES SUFICIENTE

Concentración/es: 12.5 mg DE HIDROCLOROTIAZIDA, 8 mg DE CANDESARTAN CILEXETIL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg, CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 1.62 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 84.08 mg, POVIDONA K 30 3.9 mg, CARRAGENINA 3.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 16.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses.



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A. N. M. A. T.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CANDEMOX PLUS 16.

Clasificación ATC: C09DA06.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ESENCIAL CUANDO LA MONOTERAPIA CON CANDESARTAN CILEXETIL O HIDROCLOROTIAZIDA NO ES SUFICIENTE.

Concentración/es: 12.5 mg DE HIDROCLOROTIAZIDA, 16 mg DE CANDESARTAN CILEXETIL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Générico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg, CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 1.62 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 75.85 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.03 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2 mg, POVIDONA K 30 3.9 mg, CARRAGENINA 3.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 16.25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 98, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

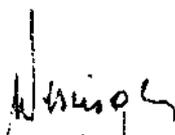
Condición de expendio: BAJO RECETA.

▶ 56967

Se extiende a SANDOZ S.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 ENE 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0147


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.