

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz, 8 mg + 12,5 mg comprimidos
Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz, 16 mg + 12,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz 8 mg + 12,5 mg contém 8 mg de candesartan cilexetil e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Um comprimido de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz 16 mg + 12,5 mg contém 16 mg de candesartan cilexetil e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido:

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz 8 mg+12.5 mg:

Lactose - 91,06 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Sódio - 0,205 mg (sob a forma de docusato sódico e laurilsulfato de sódio)

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz 16 mg+12.5 mg:

Lactose - 182,12 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Sódio - 0,409 mg (sob a forma de docusato sódico e laurilsulfato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz 8 mg+12.5 mg comprimidos:

Os comprimidos são elípticos (9,6 mm de comprimento), de cor branca, biconvexos, com ranhura em ambos os lados e marcados com CH 08 na mesma face.

A ranhura do comprimido destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz 16 mg+12.5 mg comprimidos:

Os comprimidos são elípticos (12 mm de comprimento), de cor branca, biconvexos, com ranhura em ambos os lados e marcados com CH 16 na mesma face.

A ranhura do comprimido destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz é indicado para o:

- Tratamento da hipertensão primária em doentes adultos cuja tensão arterial não está controlada de forma adequada com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia na Hipertensão

A dose recomendada de Candesarant+Hidroclorotiazida Farmoz é um comprimido uma vez por dia.

Recomenda-se o ajuste da dose dos componentes individuais (candesartan cilexetil e hidroclorotiazida). Quando clinicamente apropriado a alteração direta de monoterapia para Candesarant+Hidroclorotiazida Farmoz pode ser considerada. Recomenda-se o ajuste da dose de candesartan cilexetil aquando da mudança do tratamento com hidroclorotiazida em monoterapia. Candesarant+Hidroclorotiazida Farmoz pode ser administrado em doentes cuja tensão arterial não está controlada de forma adequada com candesartan cilexetil ou hidroclorotiazida em monoterapia ou com doses mais baixas de Candesarant+Hidroclorotiazida Farmoz. (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

A maior parte do efeito anti-hipertensor é habitualmente atingido dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste da dose em doentes idosos.

Doentes com depleção do volume intravascular

Recomenda-se o ajuste da dose de candesartan cilexetil em doentes com risco de hipotensão, tais como doentes com possível depleção do volume (nestes doentes, pode ser considerada uma dose inicial de 4 mg de candesartan cilexetil).

Doentes com compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina 30-80 ml/min/1,73 m² de Área de Superfície Corporal (ASC)) recomenda-se o ajuste da dose.

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz é contraindicado em doentes com compromisso da função renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min/1,73 m² de ASC) (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso hepático

Recomenda-se o ajuste da dose de candesartan cilexetil em doentes com doença crónica do fígado ligeira a moderada.

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave e/ou colestase (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz não foram estabelecidas em crianças com idade compreendida entre o nascimento e 18 anos. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz pode ser administrado com ou sem alimentos.

A biodisponibilidade de candesartan não é afetada pelos alimentos.

Não há interação clinicamente significativa entre a hidroclorotiazida e os alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou substâncias ativas derivadas da sulfonamida. A hidroclorotiazida é uma substância ativa derivada da sulfonamida.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min/1,73 m² ASC).

Compromisso hepático grave e/ou colestase.

Hipocaliemia e hipercalemia refratárias.

Gota.

O uso concomitante de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e tensão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Compromisso renal

Como acontece com outros agentes inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, podem ser antecipadas alterações na função renal em doentes suscetíveis tratados com Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz (ver secção 4.3).

Transplante renal

A evidência clínica sobre a administração de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz em doentes submetidos a transplante renal é limitada.

Estenose da artéria renal

Medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII), podem aumentar a ureia sanguínea e a creatinina sérica em doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de rim único.

Depleção do volume intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume intravascular e/ou de sódio, conforme descrito com outros medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, não se recomenda o uso de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz antes de se corrigir esta situação.

Anestesia e cirurgia

Durante a anestesia e cirurgia pode ocorrer hipotensão em doentes tratados com ARAII devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, a hipotensão pode ser grave, justificando o uso de soros intravenosos e/ou vasopressores.

Compromisso hepático

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com compromisso hepático ou doença hepática progressiva, uma vez que alterações ligeiras do equilíbrio hidroeletrólítico podem conduzir ao coma hepático. Não há experiência clínica com Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz em doentes com compromisso hepático.

Estenose aórtica e da válvula mitral (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva)

Tal como com outros vasodilatadores, está indicado um cuidado especial em doentes que sofram de estenose aórtica ou da válvula mitral hemodinamicamente relevantes, ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Hiperaldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário geralmente não irão responder aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, não se recomenda o uso de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz nesta população.

Desequilíbrio eletrólítico

A determinação periódica de eletrólitos séricos deve ser realizada, em intervalos apropriados. As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidroeletrólítico (hipercalcemia, hipocaliemia, hiponatremia, hipomagnesemia e alcalose hipoclorémica).

Os diuréticos tiazídicos podem reduzir a excreção urinária de cálcio e podem provocar aumentos intermitentes e ligeiros das concentrações séricas de cálcio. Hipercalcemia marcada pode ser um sinal de hiperparatiroidismo não diagnosticado. As tiazidas devem ser interrompidas até serem realizados testes da função paratiroideia.

A hidroclorotiazida aumenta, de forma dose-dependente, a excreção urinária de potássio, o que pode resultar em hipocaliemia. Este efeito da hidroclorotiazida parece ser menos evidente quando associada ao candesartan cilexetil. O risco de hipocaliemia pode estar aumentado em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes com aporte oral de eletrólitos inadequado e

em doentes que receberam terapêutica concomitante com corticosteroides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

O tratamento com candesartan cilexetil pode causar hipercaliemia, especialmente na presença de insuficiência cardíaca e/ou compromisso renal. O uso concomitante de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz e de inibidores da ECA, aliscireno, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio (p.ex. heparina sódica, cotrimoxazol também conhecido como trimetoprim/sulfametoxazol), pode levar ao aumento dos níveis séricos de potássio. A monitorização do potássio deve ser realizada quando apropriado.

As tiazidas demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode conduzir a hipomagnesemia.

Efeitos metabólicos e endócrinos

O tratamento com um diurético tiazídico pode reduzir a tolerância à glucose. Pode ser necessário o ajuste posológico de medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina. Pode manifestar-se diabetes mellitus latente durante a terapêutica com tiazidas. Aumentos nos níveis de colesterol e de triglicéridos foram associados à terapêutica com diuréticos tiazídicos. Nas doses presentes em Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz, apenas foram observados efeitos mínimos. Os diuréticos tiazídicos aumentam a concentração sérica de ácido úrico e podem precipitar o aparecimento de gota em doentes suscetíveis.

Fotossensibilidade

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade durante a utilização de diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reação de fotossensibilidade, recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for essencial retomar o tratamento, recomenda-se a proteção das áreas expostas ao sol ou a radiação ultravioleta artificial.

Geral

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com outros medicamentos que afetam este sistema incluindo os ARAIIs, tem sido associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda. Tal como com qualquer outro agente anti-hipertensor, a descida excessiva da tensão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cerebrovascular aterosclerótica pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis em doentes com estes antecedentes.

Foram notificados casos de exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico com o uso de diuréticos tiazídicos.

O efeito anti-hipertensor de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz pode ser potenciado por outros anti-hipertensores.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sódio (sob a forma de docusato sódico e laurilsulfato de sódio). Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Gravidez

Os ARAIIs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAIIs seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiem engravidar deve ser alterado para um tratamento anti-hipertensor alternativo cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hidroclorotiazida

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou a penicilina.

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de

diagnóstico de ARDS, Candesartan + Hidroclorotiazida Farmoz deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os compostos investigados nos estudos de farmacocinética clínica incluem varfarina, digoxina, contraceptivos orais (i.e., etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida e nifedipina. Não foram identificadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas nestes estudos.

É previsível que o efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida seja potenciado por outros medicamentos associados à perda de potássio e hipocaliemia (p.ex. outros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados do ácido salicílico, esteroides, ACTH).

O uso concomitante de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz e de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio (p.ex. heparina sódica, cotrimoxazol também conhecido como trimetoprim/sulfametoxazol) pode levar ao aumento dos níveis séricos de potássio. A monitorização do potássio deve ser realizada quando apropriado (ver secção 4.4).

A hipocaliemia e hipomagnesemia induzidas pelos diuréticos predis põem a ocorrência de efeitos cardiotoxicos dos glicosidos digitálicos e dos antiarrítmicos. Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio quando Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz > é administrado com estes medicamentos e com os seguintes medicamentos que possam induzir torsades de pointes:

- Antiarrítmicos da Classe Ia (p.ex. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos da Classe III (p.ex. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Alguns antipsicóticos (p.ex. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Outros (p.ex. bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina iv, halofantrina, cetanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina iv)

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e da toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) ou hidroclorotiazida. Foi também notificado um efeito semelhante com os ARAIIs. Não se recomenda o uso de candesartan e hidroclorotiazida com lítio. Caso a associação seja necessária, recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Quando os ARAIIs são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (i.e., inibidores seletivos da COX-2; ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não-seletivos), pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor.

Tal como com os inibidores da ECA, o uso concomitante de ARAIIs e AINEs pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, e a um aumento sérico do potássio, especialmente em doentes com função renal diminuída preexistente. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser

adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e posteriormente de uma forma periódica. O efeito diurético, natriurético e anti-hipertensor da hidroclorotiazida é atenuado pelos AINEs.

A absorção da hidroclorotiazida é reduzida pelo colestipol ou pela colestiramina.

O efeito dos relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (p.ex. tubocurarina) pode ser potenciado pela hidroclorotiazida.

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da sua excreção. Se tiverem que ser prescritos suplementos de cálcio ou de Vitamina D, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de cálcio e o respetivo ajuste posológico.

O efeito hiperglicemiante dos beta-bloqueantes e do diazóxido pode ser potenciado pelas tiazidas.

Os agentes anticolinérgicos (p.ex atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos, reduzindo a motilidade gastrointestinal e a velocidade de esvaziamento gástrico.

As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (p.ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.

A hipotensão postural pode ser agravada pela ingestão simultânea de álcool, barbitúricos ou anestésicos.

O tratamento com um diurético tiazídico pode reduzir a tolerância à glucose. Pode ser necessário o ajuste posológico de medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina. A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional associada à hidroclorotiazida.

A hidroclorotiazida pode causar uma diminuição da resposta arterial às aminas vasopressoras (p.ex. adrenalina), embora não seja suficiente para excluir um efeito vasopressor.

A hidroclorotiazida pode aumentar o risco de insuficiência renal aguda, especialmente com doses elevadas de meios de contraste iodados.

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações associadas à gota.

O tratamento concomitante com baclofeno, amifostina, antidepressivos tricíclicos ou neuroléticos pode provocar exacerbamento do efeito anti-hipertensor e pode induzir hipotensão.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a

uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARAIIs):

A administração de ARAIIs não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAIIs está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existirem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos ARAIIs, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAIIs seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser alterada para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAIIs deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa.

A exposição à terapêutica com ARAIIs durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia) (ver secção 5.3). No caso da exposição a ARAIIs ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e do crânio.

Os lactentes cujas mães tenham estado expostas a ARAIIs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida:

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos realizados em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para o edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico no decurso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para hipertensão essencial em mulheres grávidas exceto em situações raras em que não se pode utilizar outro tratamento.

Amamentação

Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARAIIs):

Devido a não existir informação disponível relativa à utilização de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz durante a amamentação, Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz > não está recomendado durante a amamentação sendo preferíveis terapêuticas alternativas com perfil de segurança melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou lactentes pré-termo.

Hidroclorotiazida:

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas que originam diurese intensa podem inibir a produção de leite. A utilização de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz durante a amamentação não está recomendada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas, deve-se ter em consideração que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento com Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos controlados com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida as reações adversas foram ligeiras e transitórias. A suspensão do tratamento devido a acontecimentos adversos foi semelhante com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida (2,3-3,3%) e placebo (2,7-4,3%).

Em ensaios clínicos com candesartan cilexetil/hidroclorotiazida, as reações adversas estiveram limitadas às que foram notificadas previamente para candesartan cilexetil e/ou hidroclorotiazida.

Na tabela abaixo estão listadas as reações adversas com candesartan cilexetil resultantes de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização. Na análise de uma amostra de dados de ensaios clínicos de doentes hipertensos, as reações adversas com candesartan cilexetil foram definidas com base numa incidência de acontecimentos adversos, com candesartan cilexetil, superior a pelo menos 1% em relação à incidência observada com placebo.

As frequências usadas nas tabelas ao longo da secção 4.8 são: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção respiratória
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia, neutropenia e agranulocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros	Hipercalemia, hiponatremia

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas/vertigens, cefaleias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Tosse
Doenças gastrointestinais	Muito raros	Náuseas
	Desconhecido	Diarreia
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Aumento das enzimas hepáticas, alteração da função hepática ou hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito raros	Angioedema, erupção cutânea, urticária, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito raros	Lombalgia, artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Compromisso renal, incluindo insuficiência renal em doentes suscetíveis (ver secção 4.4)

Na tabela abaixo estão listadas as reações adversas com hidroclorotiazida em monoterapia, geralmente com doses de 25 mg ou superiores.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Desconhecido	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, depressão da medula óssea, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações anafiláticas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hiperglicemia, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia e hipocaliemia)
Perturbações do foro psiquiátrico	Raros	Alterações do sono, depressão, inquietude
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Atordoamento, vertigens
	Raros	Parestesia
Afeções oculares	Raros	Visão turva transitória
	Desconhecido	Miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado, efusão coroidal
Cardiopatias	Raros	Arritmias cardíacas
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hipotensão postural
	Raros	Angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raros	Dificuldades respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
	Muito raros	Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Anorexia, perda de apetite, irritação gástrica, diarreia, obstipação
	Raros	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Raros	Icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea, urticária, reações de fotossensibilidade
	Raros	Necrólise epidérmica tóxica
	Desconhecido	Lúpus eritematoso sistémico, Lúpus eritematoso cutâneo
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raros	Espasmo muscular
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Glicosúria
	Raros	Disfunção renal e nefrite intersticial
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fraqueza
	Raros	Febre
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumentos do colesterol e triglicéridos
	Raros	Aumentos da BUN e creatinina sérica

Descrição de reações adversas selecionadas

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Com base em dados farmacológicos, é provável que hipotensão sintomática e tonturas sejam as principais manifestações de uma sobredosagem com candesartan cilexetil. Em notificações de casos isolados de sobredosagem (até 672 mg de candesartan cilexetil) a recuperação do doente decorreu sem quaisquer problemas.

A principal manifestação de uma sobredosagem com hidroclorotiazida é a perda aguda de líquidos e eletrólitos. Podem ser também observados sintomas como tonturas, hipotensão, sede, taquicardia, arritmias ventriculares, sedação/diminuição do estado de consciência e câibras musculares.

FVEETratamento

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Candesarant+Hidroclorotiazida Farmoz. Sugere-se, contudo, as seguintes medidas em caso de sobredosagem.

Quando indicado, deve ser considerada a indução do vômito ou lavagem gástrica. Se ocorrer hipotensão sintomática, deverá ser instituído um tratamento sintomático e deverá proceder-se à monitorização dos sinais vitais. O doente deve ser colocado em decúbito dorsal com as pernas elevadas. Se estas medidas forem insuficientes, deve ser aumentado o volume plasmático administrando-se por perfusão uma solução salina isotónica. Os níveis séricos de eletrólitos e o equilíbrio ácido-base devem ser controlados e, se necessário, corrigidos. Podem ser administrados medicamentos simpaticomiméticos, se as medidas atrás mencionadas não forem suficientes.

O candesartan não é removido por hemodiálise. Desconhece-se em que medida a hidroclorotiazida é removida por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 – Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Antagonistas dos recetores da angiotensina; Código ATC: C09DA06.

Mecanismo de ação

A angiotensina II é a principal hormona vasoativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel na fisiopatologia da hipertensão e de outras perturbações cardiovasculares. Desempenha ainda um papel na patogénese da hipertrofia dos órgãos e lesão de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, tais como vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase salina e hídrica e estimulação do desenvolvimento celular, são mediados pelo recetor de tipo 1 (AT1).

Efeitos farmacodinâmicos

Candesartan cilexetil é um pró-fármaco que é rapidamente convertido na substância ativa, candesartan, por hidrólise do éster durante a absorção ao nível do trato gastrointestinal. O candesartan é um ARAII, seletivo para os recetores AT1, com

forte ligação ao recetor e lenta dissociação do mesmo. Não apresenta atividade agonista.

O candesartan não influencia a ECA nem quaisquer outros sistemas enzimáticos geralmente associados ao uso de inibidores da ECA. Uma vez que não há efeito sobre a degradação das quininas, nem sobre o metabolismo de outras substâncias, como a substância P, é improvável que os ARAIIs estejam associados à ocorrência de tosse. Em ensaios clínicos controlados onde o candesartan cilexetil foi comparado com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos doentes tratados com candesartan cilexetil. O candesartan não se liga a, nem bloqueia, outros recetores das hormonas ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos recetores AT1 resulta em aumentos, dependentes da dose, dos níveis plasmáticos de renina, dos níveis da angiotensina I e angiotensina II e numa descida da concentração plasmática de aldosterona.

Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos de candesartan cilexetil 8-16 mg (dose média de 12 mg), uma vez por dia, na morbidade e mortalidade cardiovasculares foram avaliados num estudo clínico aleatorizado, realizado em 4.937 doentes idosos (idade compreendida entre 70-89 anos; 21% com idade igual ou superior a 80 anos), com hipertensão ligeira a moderada, por um período médio de acompanhamento de 3,7 anos (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Os doentes foram tratados com candesartan ou placebo acompanhados de outro tratamento anti-hipertensor conforme necessário. No grupo de candesartan houve uma redução de 166/90 para 145/80 mmHg na tensão arterial e no grupo de controlo houve uma redução de 167/90 para 149/82 mmHg na tensão arterial. Não houve uma diferença estatisticamente significativa no objetivo primário, acontecimentos cardiovasculares major (mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral não-fatal e enfarte do miocárdio não-fatal). Registaram-se 26,7 acontecimentos por 1.000 doente/ano no grupo do candesartan versus 30,0 acontecimentos por 1.000 doente/ano no grupo de controlo (risco relativo 0,89, para IC 95% 0,75 a 1,06, p=0,19).

A hidroclorotiazida inibe a reabsorção ativa do sódio, principalmente nos túbulos renais distais, e promove a excreção de sódio, cloro e água. A excreção renal de potássio e magnésio aumenta de uma forma dose-dependente, enquanto que o cálcio é reabsorvido em maior grau. A hidroclorotiazida diminui o volume plasmático e o líquido extracelular e reduz o débito cardíaco e a tensão arterial. Durante a terapêutica a longo prazo, a redução da resistência periférica contribui para a redução da tensão arterial.

Estudos clínicos de grandes dimensões demonstraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular.

O candesartan e a hidroclorotiazida apresentam efeitos anti-hipertensores aditivos.

Em doentes hipertensos, Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz provoca uma redução de longa duração e dependente da dose da tensão arterial, sem que se verifique um aumento reflexo da frequência cardíaca. Não há indicação de hipotensão de primeira dose, grave ou exagerada ou de qualquer efeito "rebound" após a suspensão do tratamento. Após administração de uma dose única de Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz, o início do efeito anti-hipertensor ocorre

geralmente no período de 2 horas. Com o tratamento contínuo, a maior parte da redução da tensão arterial é atingida no período de quatro semanas, mantendo-se com o tratamento de longa duração. Candesartan+Hidroclorotiazida Farmoz uma vez por dia proporciona uma redução eficaz e regular da tensão arterial ao longo de 24 horas, registando-se pequenas diferenças entre os efeitos máximos e mínimos no intervalo entre as administrações. Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, candesartan + hidroclorotiazida 16 mg/12,5 mg, uma vez por dia, reduziu a tensão arterial de forma mais significativa e controlou um número significativamente maior de doentes, do que a associação losartan + hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg uma vez por dia.

Em estudos aleatorizados, em dupla ocultação, a incidência de acontecimentos adversos, principalmente tosse, foi menor durante o tratamento com candesartan + hidroclorotiazida do que durante o tratamento com associações de inibidores da ECA e hidroclorotiazida.

Em dois estudos clínicos (aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, de grupos paralelos), incluindo 275 e 1524 doentes aleatorizados, respetivamente, as associações de candesartan cilexetil/hidroclorotiazida 32 mg/12,5 mg e 32 mg/25 mg resultaram numa redução da tensão arterial de 22/15 mmHg e 21/14 mmHg, respetivamente, e foram significativamente mais eficazes do que os respetivos monocomponentes.

Num estudo clínico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo, incluindo 1975 doentes aleatorizados, não otimamente controlados com 32 mg de candesartan cilexetil, uma vez ao dia, a adição de 12,5 mg ou 25 mg de hidroclorotiazida resultou em reduções adicionais da tensão arterial. A associação candesartan cilexetil/hidroclorotiazida 32 mg/25 mg foi significativamente mais eficaz do que a associação candesartan cilexetil/hidroclorotiazida 32 mg/12,5 mg, e a média global das reduções da tensão arterial foi de 16/10 mmHg e 13/9 mmHg, respetivamente.

Candesartan cilexetil/hidroclorotiazida tem uma eficácia semelhante nos doentes, independentemente da idade e sexo.

Atualmente não há dados sobre o uso de candesartan cilexetil/hidroclorotiazida em doentes com doença renal/nefropatia, redução da função ventricular esquerda/insuficiência cardíaca congestiva e pós-enfarte do miocárdio.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes") têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em

comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Hidroclorotiazida:

Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de candesartan cilexetil e hidroclorotiazida não tem efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de qualquer um dos medicamentos.

Absorção e distribuição

Candesartan cilexetil

Após a administração oral, candesartan cilexetil é convertido na substância ativa candesartan. A biodisponibilidade absoluta de candesartan é de aproximadamente 40%, após a administração de uma solução oral de candesartan cilexetil. A biodisponibilidade relativa da formulação em comprimidos de candesartan cilexetil, em comparação com a mesma solução oral é de aproximadamente 34%, registando

uma variabilidade muito reduzida. O pico médio da concentração sérica (C_{max}) é atingido 3-4 horas após a toma do comprimido. As concentrações séricas de candesartan aumentam linearmente com o aumento das doses no intervalo de doses terapêuticas. Não se observaram quaisquer diferenças relacionadas com o sexo na farmacocinética de candesartan. A área sob a curva da concentração sérica versus tempo (AUC) de candesartan não é afetada de forma significativa pelos alimentos.

Candesartan apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas (superior a 99%). O volume de distribuição aparente de candesartan é de 0,1 l/kg.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida ao nível do trato gastrointestinal com uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 70%. A ingestão concomitante de alimentos aumenta a absorção em cerca de 15%. A biodisponibilidade pode diminuir em doentes com insuficiência cardíaca e edema marcado.

A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 0,8 l/kg.

Biotransformação e eliminação

Candesartan cilexetil

O candesartan é eliminado principalmente, sob a forma inalterada, por via urinária e biliar e apenas em menor extensão por metabolismo hepático (CYP2C9). Dados disponíveis de estudos de interação indicam não haver efeito sobre os CYP2C9 e CYP3A4. Com base nos dados in vitro, não é expectável que ocorram interações in vivo com medicamentos cujo metabolismo dependa das isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A semivida (t_{1/2}) terminal do candesartan é cerca de 9 horas. Não se observa acumulação após administração de doses múltiplas. A semivida de candesartan permanece inalterada (cerca de 9 horas) após a administração de candesartan cilexetil em associação com a hidroclorotiazida. Não se observa acumulação adicional de candesartan após administração de doses repetidas da associação em comparação com a monoterapia.

A depuração plasmática total do candesartan é cerca de 0,37 ml/min/kg, com uma depuração renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. A eliminação renal de candesartan ocorre tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. Após a administração de uma dose oral de candesartan cilexetil marcado com ¹⁴C, cerca de 26% da dose é excretada na urina sob a forma de candesartan e 7% sob a forma de um metabolito inativo, enquanto que cerca de 56% da dose é recuperada nas fezes sob a forma de candesartan e 10% sob a forma de metabolito inativo.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é excretada, quase totalmente, na forma inalterada, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. A t_{1/2} terminal da hidroclorotiazida é de aproximadamente 8 horas. Cerca de 70% de uma dose oral é eliminada na urina no período de 48 horas. A semivida da hidroclorotiazida mantém-se inalterada (cerca de 8 horas) após a administração de hidroclorotiazida em associação com candesartan cilexetil. Não se observa acumulação adicional da hidroclorotiazida após administração de doses repetidas da associação em comparação com a monoterapia.

Farmacocinética em populações especiais

Candesartan cilexetil

Nos indivíduos idosos (idade superior a 65 anos), a C_{max} e AUC de candesartan estão aumentadas em cerca de 50% e 80%, respetivamente, em comparação com os indivíduos jovens. Contudo, a resposta da tensão arterial e a incidência de acontecimentos adversos são semelhantes após a administração de uma mesma dose de Candesartan+Hidroclorotiazida Farnoz a doentes jovens e idosos (ver secção 4.2).

Em doentes com compromisso da função renal ligeiro a moderado, a C_{max} e AUC do candesartan aumentaram durante a administração repetida em cerca de 50% e 70%, respetivamente, não se registando alteração da t_{1/2} em comparação com os doentes com função renal normal. As alterações correspondentes observadas em doentes com compromisso da função renal grave foram cerca de 50% e 110%, respetivamente. A t_{1/2} terminal de candesartan foi cerca do dobro em doentes com compromisso renal grave. A farmacocinética em doentes a fazer hemodiálise foi semelhante à dos doentes com compromisso da função renal grave.

Em dois estudos, ambos incluindo doentes com compromisso da função hepática ligeiro a moderado, registou-se um aumento da AUC média de candesartan de aproximadamente 20% num dos estudos e 80% no outro estudo (ver secção 4.2). Não existe experiência em doentes com compromisso da função hepática grave.

Hidroclorotiazida

A t_{1/2} terminal da hidroclorotiazida é prolongada em doentes com compromisso da função renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se observaram novos dados toxicológicos qualitativos com a associação em comparação com o que foi observado para cada um dos componentes. Em estudos pré-clínicos de segurança, doses elevadas de candesartan tiveram efeitos sobre os rins e sobre os parâmetros dos glóbulos vermelhos nos ratinhos, ratos, cães e macacos. Candesartan provocou uma redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). Candesartan induziu efeitos sobre os rins (tais como, regeneração, dilatação e basofilia nos túbulos; concentrações plasmáticas elevadas de ureia e creatinina), os quais podem ser indesejáveis ao efeito hipotensor, dando origem a alterações da perfusão renal. A adição de hidroclorotiazida potencia a nefrotoxicidade do candesartan. Adicionalmente, o candesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justaglomerulares. Considerou-se que estas alterações foram causadas pela ação farmacológica de candesartan e parecem ter pouca relevância clínica.

Foi observada toxicidade fetal numa fase tardia da gravidez com candesartan. A adição de hidroclorotiazida não afetou, significativamente o resultado dos estudos sobre o desenvolvimento fetal nos ratos, ratinhos ou coelhos (ver secção 4.6).

Candesartan e hidroclorotiazida mostram atividade genotóxica em concentrações/doses muito elevadas. Os dados de estudos de genotoxicidade in vitro e in vivo indicam que, provavelmente, candesartan e hidroclorotiazida não exercem atividade mutagénica ou clastogénica nas condições de prática clínica.

Não houve evidência de carcinogenicidade com qualquer um dos compostos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Docusato sódico
Laurilsulfato de sódio
Carmelose cálcica
Amido de milho pré-gelificado
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos acondicionados em blister de PVC/PVDC-Al, em embalagens de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 ou 60 comprimidos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5317862 – 7 comprimidos, 8 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu

N.º de registo: 5317870 – 10 comprimidos, 8 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5317904 – 14 comprimidos, 8 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5317912 – 20 comprimidos, 8 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5317920 – 28 comprimidos, 8 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5317938 – 30 comprimidos, 8 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5317946 – 56 comprimidos, 8 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5317953 – 60 comprimidos, 8 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu

N.º de registo: 5317961 – 7 comprimidos, 16 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5317979 – 10 comprimidos, 16 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5318001 – 14 comprimidos, 16 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5318019 – 20 comprimidos, 16 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5318027 – 28 comprimidos, 16 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5318035 – 30 comprimidos, 16 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5318043 – 56 comprimidos, 16 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu
N.º de registo: 5318050 – 60 comprimidos, 16 mg + 12,5 mg, blister PVC/PVDC-Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de julho de 2010

Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 31 de março de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO