

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BILATEN-D 16/12.5

COMPRIMIDOS

1. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Cada comprimido recubierto contiene:

Candesartán cilexetilo	16 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg
Excipientes	c.s.

Excipientes: Almidón de maíz, Polividona, Almidón glicolato de sodio, Talco, Estearato de magnesio, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato c.s.p.

2. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Antihipertensivo, diurético.

3. DESCRIPCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimidos de color blanco, redondos, ranurados en una cara.

4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Asociadas al Candesartán cilexetilo :

La angiotensina 11 es la principal hormona vasoactiva del sistema reninaangiotensina-aldosterona, la que juega un rol esencial en la fisiopatología de la hipertensión y en otras afecciones cardiovasculares.

Los mayores efectos fisiológicos de la angiotensina II tales como la vasoconstricción, la estimulación de la aldosterona, la regulación de la homeostasis hidrosódica y la estimulación del desarrollo celular se llevan a cabo por la intermediación del receptor del tipo1 (AT1).

El Candesartán cilexetilo es una prodroga, que se transforma rápidamente en producto activo, el Candesartán, por hidrólisis de la función éster durante la absorción gastrointestinal. El Candesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo de los receptores del tipo AT1 con una fuerte unión y una lenta disociación del receptor. No tiene ninguna actividad agonista.

El Candesartán no tiene ninguna influencia sobre la enzima de conversión o en otros sistemas enzimáticos habitualmente asociados a la utilización de inhibidores de la enzima de conversión.

Como no tiene ningún efecto sobre la degradación de las quininas o sobre el metabolismo de otras sustancias, tales como la sustancia P, es poco probable que la toma de antagonistas

de los receptores de la angiotensina II estén asociados a la tos. En estudios clínicos controlados en los que se compara el Candesartán cilexetilo a inhibidores de la enzima de conversión, la incidencia de la tos fue mucho más débil en pacientes tratados con Candesartán cilexetilo. El Candesartán no se une, ni bloquea, ningún otro receptor hormonal o canal iónico que tenga un rol importante en la regulación cardiovascular.

El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) se traduce en un aumento dosis-dependiente de las tasas plasmáticas de renina, angiotensina I y angiotensina II, y por una disminución de la concentración plasmática de aldosterona.

Asociadas a la Hidroclorotiazida:

La Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que inhibe la reabsorción de sodio por el túbulo al nivel del segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria de sodio y de cloruros y, en un menor grado, la excreción de potasio y de magnesio, aumentando así la diuresis, ejerciendo una acción antihipertensiva.

La aparición de la acción diurética es de alrededor de 2 horas.

Esta actividad es máxima a las 4 horas y se mantiene de 6 a 12 horas.

Asociación Candesartán/Hidroclorotiazida (16 mg/12,5 mg):

El Candesartán cilexetilo y la Hidroclorotiazida poseen efectos antihipertensivos aditivos.

En pacientes que no responden debidamente a 12.5 mg de Hidroclorotiazida en monoterapia, la suma de Candesartán lleva a una reducción suplementaria de la presión arterial diastólica de 6 mm Hg en promedio.

En pacientes hipertensos, Candesartán cilexetilo 16 mg e Hidroclorotiazida 12,5 mg administrados en una dosis diaria ha demostrado una disminución de la presión arterial, eficaz y prolongada las 24 horas, sin aceleración refleja de la frecuencia cardiaca. No se produce efecto de rebote al discontinuar el tratamiento.

Luego de la administración de una dosis única de la asociación Candesartán/Hidroclorotiazida (16 mg/12,5 mg), el efecto antihipertensor sobreviene generalmente a las 2 horas. En un tratamiento crónico, la reducción máxima de la presión arterial es generalmente alcanzada a las 4 semanas y se mantiene en el tiempo. Luego de dos estudios clínicos randomizados, de doble ciego, la incidencia de tos fue inferior para la asociación Candesartán/Hidroclorotiazida (16 mg/12,5 mg) con respecto a la reportada en pacientes bajo tratamiento con la asociación Inhibidores de la enzima de conversión e Hidroclorotiazida.

La asociación Candesartán/Hidroclorotiazida (16 mg/12,5 mg) demostró una eficacia similar cualquiera sea la edad o el sexo de los pacientes.

5. FARMACOCINÉTICA:

ASOCIADAS AL CANDESARTÁN CILEXETILO:

Absorción, distribución:

Después de la administración oral, el Candesartán cilexetilo es transformado en producto activo: Candesartán.

La biodisponibilidad absoluta del Candesartán es de alrededor de 40% luego de una administración oral de una solución de Candesartán cilexetilo.

La biodisponibilidad relativa de la forma comprimido con respecto a la misma solución oral es de alrededor de 34% con una muy baja variabilidad. La concentración plasmática máxima promedio (C_{máx}) se alcanza a las 3 a 4 horas luego de la toma de un comprimido.

Las concentraciones plasmáticas de Candesartán aumentan de modo lineal con el aumento de las dosis en el intervalo terapéutico.

No se encontraron diferencias en la farmacocinética del Candesartán ligadas al sexo. El área bajo la curva (AUC) de las concentraciones plasmáticas de Candesartán en función del tiempo no se ve significativamente modificada por los alimentos.

El Candesartán se une fuertemente a proteínas plasmáticas (más de 99%). El volumen de distribución aparente es de 0.1 L/kg.

Metabolismo de eliminación:

El Candesartán es principalmente excretado inalterado por las vías urinaria y biliar y débilmente eliminado por metabolismo hepático. Su vida media de eliminación es de alrededor de 9 a 12 horas. No se presenta acumulación luego de administraciones repetidas. El clearance plasmático total del Candesartán es de alrededor de 0.37 ml/min/kg con un clearance renal de 0.19 mL/min/kg. La eliminación renal de Candesartán se lleva a cabo por filtración glomerular y por secreción tubular activa.

Luego de una administración oral de Candesartán cilexetilo marcado con carbono¹⁴, cerca de un 26% de la dosis es excretada en la orina bajo forma de Candesartán y un 7% bajo forma de metabolito inactivo; cerca de un 56% de la dosis se encuentra en las heces como Candesartán y 10% como metabolito inactivo.

Población de riesgo:

Sujetos de más de 65 años:

La C_{max} y el área bajo la curva del Candesartán se encuentran aumentados respectivamente alrededor de un 50% y 80% comparativamente a aquellos de sujetos jóvenes.

Sin embargo, la respuesta tensional y la incidencia de efectos secundarios fueron similares luego de una administración de una misma dosis de la asociación Candesartán/Hidroclorotiazida (16 mg/12,5 mg) en pacientes jóvenes y en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal leve a moderada:

La C_{max} y el área bajo la curva aumentan luego de dosis repetidas en un 50 % y 70 % respectivamente, pero la vida media de eliminación no se ve modificada con respecto a la de pacientes con función renal normal.

Las modificaciones correspondientes a la insuficiencia renal severa son de 50% y 110%, respectivamente.

La vida media de eliminación del Candesartán aumenta casi al doble en pacientes con insuficiencia renal severa. Los parámetros farmacocinéticos de los pacientes hemodializados son similares a los de los pacientes que presentan una insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática ligera a moderada:

El área bajo la curva del Candesartán aumenta en un 23%.

ASOCIADAS A LA HIDROCLOROTIAZIDA:

Absorción, distribución:

La Hidroclorotiazida es rápidamente absorbida a partir del tracto gastrointestinal presentando una biodisponibilidad absoluta de 70%. La administración concomitante de alimentos aumenta la absorción en alrededor de 15%.

La fijación de la Hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es de 60%, y el volumen aparente de distribución es de 0.8 L/kg.

Metabolismo y eliminación:

La Hidroclorotiazida no sufre metabolización; es excretada prácticamente en su totalidad sin cambios por filtración glomerular y secreción tubular activa. La vida media de eliminación es de 8 horas. Cerca del 70% de la dosis administrada por vía oral es eliminada en la orina en 48 horas.

Población de riesgo:

La vida media de eliminación de la Hidroclorotiazida está aumentada en pacientes con función renal alterada.

ASOCIACIÓN CANDESARTÁN/HIDROCLOROTIAZIDA (16 mg/12,5 mg):

La administración concomitante de Hidroclorotiazida y Candesartán no tiene efectos sobre la farmacocinética de cada uno de los productos.

6. INDICACIONES Y USOS:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial donde no resulta suficiente una monoterapia con candesartan cilexetilo o hidroclorotiazida.

7. CONTRAINDICACIONES

1. Hipersensibilidad al Candesartán, Hidroclorotiazida o a alguno de los constituyentes de la formulación.

2. Hipopotasemia e hipercalemia refractarias

3. Embarazo:

Asociadas al Candesartán cilexetilo:

Durante el primer trimestre del embarazo:

Estudios realizados en animales no pusieron en evidencia un efecto teratogénico. En ausencia de efectos teratogénicos en animales, un efecto malformativo en el hombre no debiera presentarse. En efecto, a hoy en día, las sustancias responsables de malformaciones en la especie humana mostraron ser teratogénicas en animales en estudios muy bien llevados a cabo en ambas especies.

No existe actualmente suficientes estudios para evaluar el efecto teratogénico de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II primer trimestre del embarazo.

En el segundo y tercer trimestre del embarazo y por analogía con los Inhibidores de la enzima convertidora, la administración puede llevar a problemas renales en el feto.

Asociadas a la Hidroclorotiazida:

Como regla general, la administración de diuréticos tiazídicos debe evitarse durante el embarazo y no deben utilizarse en el edema del embarazo. Los diuréticos pueden en efecto, llevar a una isquemia feto-placentaria, con un riesgo de hipotrofia fetal. En conclusión, la

utilización de la asociación Candesartán cilexetilo/Hidroclorotiazida está contraindicada en el embarazo.

4. Lactancia:

No existen estudios acerca del paso de droga a la leche materna en el caso del Candesartán cilexetilo, pero sí existe paso de Hidroclorotiazida a la leche materna. En consecuencia, la utilización de la asociación Candesartán cilexetilo/Hidroclorotiazida está contraindicada en el período de lactancia.

5. Asociaciones medicamentosas:

Este medicamento no está aconsejado en asociación con otros diuréticos como espironolactona, amilorida, triamterena, solos o asociados, sales de potasio, litio.

8. REACCIONES ADVERSAS:

Asociados a Candesartán cilexetilo/Hidroclorotiazida: Durante los ensayos clínicos controlados, los efectos adversos reportados fueron de intensidad ligera, transitorios y comparables al placebo. La frecuencia de los efectos adversos no se correlaciona ni con la edad ni con el sexo. El abandono del tratamiento debido a efectos secundarios fue comparable para Candesartán cilexetilo/Hidroclorotiazida y para el placebo.

Los efectos adversos descritos, de leve intensidad son los siguientes:

1. Cefalea: Asociados al Candesartán cilexetilo y a la Hidroclorotiazida.
2. Infección respiratoria: Bronquitis, rinitis, faringitis: Asociadas al Candesartán cilexetilo.
3. Tos: Asociada al Candesartán cilexetilo.
4. Síndrome pseudogripal: Asociada al Candesartán cilexetilo.
5. Astenia: Asociada al Candesartán cilexetilo y a la Hidroclorotiazida.
6. Dolor dorsal: Asociada al Candesartán cilexetilo.
7. vértigo: Asociada al Candesartán cilexetilo y a la Hidroclorotiazida.
8. Náuseas: Asociada al Candesartán cilexetilo y a la Hidroclorotiazida.
9. Vómitos: Asociada al Candesartán cilexetilo.
10. Dolor abdominal: Asociada al Candesartán cilexetilo.
11. Diarrea: Asociada al Candesartán cilexetilo.
12. Edema periférico: Asociada al Candesartán cilexetilo.
13. Aumento de las SGPT: Asociada al Candesartán cilexetilo.
14. Encefalopatía hepática: Asociada a la Hidroclorotiazida.
15. Reacción alérgica cutánea: Asociada a la Hidroclorotiazida.
16. Erupción maculopapulosa: Asociada a la Hidroclorotiazida.
17. Púrpura: Asociada a la Hidroclorotiazida.
18. Lupus eritematoso agudo diseminado: Asociada a la Hidroclorotiazida.
19. Pérdida de potasio: depleción de potasio con hipocalcemia, en casos de diuresis intensa, es particularmente grave en pacientes añosos, desnutridos, cirróticos, coronarios e insuficientes cardíacos.
20. Pérdida de sodio: Asociada a la Hidroclorotiazida.
21. Pérdida de cloruros: Asociada a la Hidroclorotiazida.
22. Aumento de glicemia: Asociada a la Hidroclorotiazida.
23. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos). Frecuencia "no conocida": Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (> 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2, 1 (IC del 95%: 1, 7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (-25000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (-100.000 mg).

9. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Se recomienda administrar con precaución a pacientes con estenosis arterial renal bilateral o de la arteria renal en un riñón solitario ya que podrían aumentar los valores de urea y creatinina sérica, tal como ocurre con otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. De la misma manera, se aconseja administrar dosis menores o corregir la depleción severa del volumen intravascular en aquellos pacientes que pueden sufrir hipotensión sintomática. No administrar durante el embarazo ya que puede afectar el desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona del feto. A pesar que se desconoce si se excreta por leche materna, se recomienda no administrar durante la lactancia.

Es posible que se produzca hipopotasemia por lo que puede ser necesario suplementar la dieta con potasio. Puede aumentar la glicemia en los diabéticos y aparecer fotosensibilidad. La hipotensión y la hipopotasemia son más frecuentes en las personas de edad avanzada. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta por lo que deberá evaluarse la relación riesgo-beneficio en las mujeres embarazadas.

Cáncer de piel no-melanoma.

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) (carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de

exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

10. SOBREDOSIS:

No se registraron casos de sobredosis, sin embargo, se considera que la principal manifestación sería la hipotensión. En caso de sobredosis, deberá realizarse un tratamiento sintomático y monitoreo de signos vitales, acostar al paciente con las piernas elevadas, aumentar el volumen plasmático y si no fuera suficiente, podría administrarse drogas simpaticomiméticas.

11. POSOLOGÍA:

Vía oral

Dosis en hipertensión

La dosis recomendada es de un comprimido, una vez al día, con o sin las comidas. En general, la mayor parte del efecto antihipertensivo se obtiene dentro de las 4 semanas de iniciar el tratamiento.

Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse un cambio directo de la monoterapia a Bilaten. Se recomienda la titulación de la dosis de Candesartán cilexetilo al cambio de la hidroclorotiazida en monoterapia. Puede administrarse Bilaten en pacientes cuya presión arterial no se controla óptimamente con Candesartán cilexetilo.

Uso en personas de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada se recomienda ajustar la dosis de Candesartán cilexetilo antes de empezar el tratamiento con Bilaten.

Uso en insuficiencia renal

En este grupo de pacientes se prefieren los diuréticos de asa a las tiazidas. En los pacientes con insuficiencia renal cuya depuración de creatinina es ≥ 30 mL/min/1,73 m² de superficie corporal se recomienda ajustar la dosis de Candesartán cilexetilo antes de empezar el tratamiento con Bilaten.

Este medicamento no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min/1,73 m² de superficie corporal).

Uso de insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se recomienda ajustar la dosis del candesartán cilexetilo antes de empezar el tratamiento con Bilaten.

Este medicamento no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa y/o con colestasis.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de este medicamento en los niños.

12. PRESENTACIÓN:

Envase blíster con comprimidos de 16 mg de Candesartán cilexetilo y 12.5 mg de Hidroclorotiazida.

13. ALMACENAMIENTO:

Mantener en lugar fresco y seco, a no más de 25°C.