

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán SUN 8 mg comprimidos EFG  
Candesartán SUN 16 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Candesartán SUN 8 mg:  
Cada comprimido contiene 8 mg de candesartán cilexetilo  
Candesartán SUN 16 mg:  
Cada comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo

Excipientes con efecto conocido:

Candesartán SUN 8 mg: cada comprimido contiene 75,8 mg de lactosa monohidrato  
Candesartán SUN 16 mg: cada comprimido contiene 151,5 mg de lactosa monohidrato

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Candesartán SUN 8 mg son comprimidos de forma capsular, de color rosa, marcados con “C” y “10” en bajo relieve en cada lado de la ranura por una de sus caras y con ranura por la otra cara.

Candesartán SUN 16 mg son comprimidos de forma capsular, de color rosa, marcados con “C” y “11” en bajo relieve en cada lado de la ranura por una de sus caras y con ranura por la otra cara.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán SUN está indicado en el:

- Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.
- Tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de 6 a <18 años de edad.
- Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$ ) cuando no se toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o como terapia adicional a los IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología en hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis habitual de mantenimiento de candesartán es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas de tratamiento. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis podrá aumentarse a 16 mg una vez al día, hasta un máximo de 32 mg una vez al día. El tratamiento debe ajustarse en función de la respuesta de la presión arterial, candesartán puede también administrarse con otros agentes antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de candesartán.

#### *Pacientes ancianos*

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

#### *Pacientes con reducción del volumen intravascular*

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (ver sección 4.4.).

#### *Pacientes con función renal alterada*

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta.

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal de carácter muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 ml/min) (Ver sección 4.4)

#### *Pacientes con función hepática alterada*

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta. Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (ver secciones 4.3 y 5.2).

#### *Pacientes de raza negra*

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial, con más frecuencia que en pacientes de otras razas (ver sección 5.1).

#### *Población pediátrica*

Niños y adolescentes de 6 a <18 años de edad:

La dosis inicial recomendada es 4 mg una vez al día.

- Pacientes de peso <50 kg: en pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis podrá aumentarse hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- Pacientes de peso  $\geq$  50 kg: en pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis podrá aumentarse a 8 mg una vez al día y posteriormente hasta 16 mg una vez al día si es necesario (ver sección 5.1).

No han sido estudiadas dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas.

Para niños con posible depleción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estricta supervisión médica y debe considerarse una dosis inicial inferior a la dosis inicial general indicada anteriormente (ver sección 4.4).

Candesartán no ha sido estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver sección 4.4).

Población pediátrica de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (ver sección 5.1).

Niños de 1 a <6 años de edad

- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 a <6 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de un año de edad (ver sección 4.3).

### **Posología en insuficiencia cardíaca**

La dosis inicial normalmente recomendada de candesartán es 4 mg una vez al día. El aumento de dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada, se debe realizar doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 4.4). La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir la valoración de la función renal, incluyendo la monitorización de la creatinina y del potasio en suero.

Candesartán SUN se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, diuréticos y digital, o una combinación de estos medicamentos. Candesartán SUN se puede administrar de forma conjunta con un IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (p.ej espironolactona) y candesartán y sólo debe considerarse tras una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

*Poblaciones especiales de pacientes:*

No es necesario un ajuste inicial de la dosis en pacientes ancianos o en pacientes con reducción del volumen intravascular, con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de candesartán en niños de edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años no ha sido establecida para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No existen datos disponibles.

### **Forma de administración**

Vía oral

Candesartán se tomará una vez al día con o sin alimentos.

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a candesartán cilexetilo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Niños menores de un año de edad (ver sección 5.3).
- El uso concomitante de Candesartán SUN con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.5 y 5.1).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia,

no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver las secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Insuficiencia renal

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

Cuando se administre candesartán a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio sérico y de creatinina. Se dispone de una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal ( $Cl_{\text{creatinina}} < 15$  ml/min). En estos pacientes, candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir controles periódicos de la función renal, especialmente en ancianos a partir de 75 años de edad, y pacientes con función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica  $>265$   $\mu\text{mol/l}$  ( $>3$  mg/dl).

#### Tratamiento concomitante con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza Candesartán SUN en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores  $AT_1$  como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

#### Estenosis de la arteria renal

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

#### Trasplantados renales

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

#### Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen

intravascular; por ejemplo, en aquellos pacientes que reciben altas dosis de diuréticos. Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

#### 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.

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

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

#### Hiperaldosteronismo primario

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

#### Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio (como la heparina) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. En caso necesario deberá realizarse una monitorización de los niveles de potasio.

Puede producirse hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán. Se recomienda el control periódico de potasio sérico. No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (por ejemplo, espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse tras una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

#### Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (ver sección 4.2).

En el caso de niños con posible depleción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estricta supervisión médica y debe considerarse una dosis inicial inferior (ver sección 4.2).

En pacientes que ya han experimentado la menarquía debe ser evaluada periódicamente la posibilidad de embarazo. Es necesario facilitar la información apropiada y/o las medidas a adoptar para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6).

#### General

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

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

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. (Ver sección 6.1).

#### *Embarazo*

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con ARA II. No se recomienda el uso de candesartán junto con litio. Si la combinación es necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran de forma concomitante fármacos ARA II y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. 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.

#### *Población pediátrica*

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

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

#### *Embarazo*

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los
--

ARA II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

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

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

#### Lactancia

No se recomienda el uso de candesartán durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la lactancia y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, deberá tenerse presente que durante el tratamiento puede producirse ocasionalmente desvanecimiento o cansancio.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Tratamiento de la hipertensión arterial

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

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos con paciente hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetilo se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetilo de al menos 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Teniendo en cuenta esta definición, las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron mareos/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

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

Las frecuencias utilizadas en las tablas de la sección 4.8 son: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso.	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Nauseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepato biliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4)

#### *Resultados analíticos:*

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

#### *Tratamiento de la insuficiencia cardíaca*

El perfil de acontecimientos adversos de candesartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es consistente con la farmacología del fármaco y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal. Estos acontecimientos fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años de edad, diabéticos, o pacientes que recibieron otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular un inhibidor de la ECA y/o espironolactona.



La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización:

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Nausea
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4).

#### *Resultados analíticos:*

La hiperpotasemia e insuficiencia renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

La seguridad de candesartán cilexetilo ha sido evaluada en 255 niños y adolescentes hipertensos, de edades comprendidas entre los 6 y los <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y un estudio abierto de 1 año (ver sección 5.1). La frecuencia de reacciones adversas en niños se encuentra dentro del rango frecuentes/poco frecuentes en casi todos los diferentes órganos y sistemas. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas es superior en niños y adolescentes, en particular:

- Cefalea, mareos e infecciones del tracto respiratorio superior son “muy frecuentes” en niños ( $\geq 1/10$ ) y “frecuente” en adultos ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).
- Tos es “muy frecuente” en niños ( $\geq 1/10$ ) y “muy rara” en adultos ( $< 1/10,000$ ).
- Erupción es “frecuente” en niños ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y “muy rara” en adultos ( $< 1/10,000$ ).
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” en niños ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) y “muy raras” en adultos ( $< 1/10,000$ ).
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, pirexia son “frecuentes” ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” en niños ( $\geq 1/10$ ), pero ninguna de estas reacciones adversas se presenta en adultos. No obstante, se trata de enfermedades temporales y generalizadas en la infancia.

El perfil de seguridad global de candesartán cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas:

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

##### Tratamiento:

Si se produjese una hipotensión sintomática, deberá instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente se colocará en posición supina con las piernas elevadas. Si todo esto no fuera suficiente, deberá aumentarse el volumen plasmático mediante la infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Si las medidas antes mencionadas no resultan tampoco suficientes, pueden administrarse medicamentos simpaticomiméticos.

Candesartán no se elimina por hemodiálisis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo fármaco-terapéutico: Antagonistas de la angiotensina II  
Código ATC C09 CA 06.

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Interviene también en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los efectos fisiológicos principales de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, estimulación de la producción de aldosterona, regulación de la homeostasis de sales y agua y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor de tipo 1 (AT<sub>1</sub>).

Candesartán cilexetilo es un profármaco adecuado para uso oral. Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción a través del tracto gastrointestinal. El candesartán es un ARA II, selectivo para los receptores AT<sub>1</sub>, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.

El candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No se produce efecto en la ECA ni potenciación de la bradiquinina o sustancia P. En ensayos clínicos controlados que comparan candesartán con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue inferior en pacientes que recibían candesartán cilexetilo. El candesartán no se unió o bloqueó otros receptores hormonales o canales iónicos considerados importantes en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT<sub>1</sub>) causa un aumento relacionado con la dosis de los niveles plasmáticos de renina, de los niveles de angiotensina I y angiotensina II y un descenso de la concentración plasmática de aldosterona.

##### Hipertensión

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

Después de la administración de una dosis única de candesartán cilexetilo, el inicio del efecto antihipertensivo tiene lugar generalmente durante las primeras 2 horas. Con un tratamiento continuo, la mayor reducción en la presión sanguínea con cualquier dosis se alcanza generalmente dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Según un metanálisis, el efecto adicional medio de un aumento de dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día fue pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes cabe esperar un efecto superior a la media. Candesartán cilexetilo una vez al día proporciona una reducción eficaz y constante de la presión durante 24 horas, con una escasa diferencia entre los efectos pico y valle durante el intervalo de dosificación. Se ha comparado el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán en dos estudios aleatorizados, doble ciego, en un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con candesartán cilexetilo 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con losartán potásico 100 mg una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Cuando candesartán cilexetilo se utiliza junto con hidroclorotiazida, la reducción en la presión sanguínea es aditiva. También se observa un incremento en el efecto antihipertensivo cuando se combina candesartán cilexetilo con amlodipino o felodipino.

Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona presentan un efecto antihipertensivo menos pronunciado en pacientes de raza negra (normalmente se trata de una población con niveles bajos de renina) que en pacientes de otras razas. Éste también es el caso de candesartán. En un ensayo clínico abierto en 5.156 pacientes con hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (14,4/10,3 mmHg frente a 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

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

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

#### *Población pediátrica - hipertensión*

Los efectos antihipertensivos de candesartán se evaluaron en niños hipertensos de 1 a <6 años de edad y de 6 a <17 años en dos estudios de rango de dosis, aleatorizados, multicéntricos, de doble ciego de 4 semanas de duración.

En niños de 1 a <6 años de edad, 93 pacientes, el 74% de los cuales tenían enfermedad renal, fueron asignados al azar para recibir una dosis oral de candesartán cilexetilo suspensión de 0,05, 0,20 o 0,40 mg/kg una vez al día.

El principal método de análisis fue la pendiente de cambio de la presión arterial sistólica (PAS) en función de la dosis. La PAS y la presión arterial diastólica (PAD) se redujeron de 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg a partir de los datos basales, en las tres dosis de candesartán cilexetilo. Sin embargo, al no haber grupo placebo, la

verdadera magnitud del efecto sobre la presión arterial sigue siendo incierto, lo que dificulta llegar a una conclusión definitiva sobre la relación beneficio-riesgo en este grupo de edad.

En niños de 6 a <17 años, 240 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o dosis baja, media o alta de candesartán cilexetilo, en una proporción de 1:2:2:2. Para los niños que pesaban <50 kg, la dosis de candesartán cilexetilo fue de 2, 8, o 16 mg una vez al día. En los niños que pesaban >50 kg, la dosis de candesartán cilexetilo fue de 4, 16 o 32 mg una vez al día. El candesartán a dosis agrupadas redujo la PAS<sub>SE</sub> en 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) y la PAD<sub>SE</sub> ( $P = 0,0029$ ) en 6,6 mmHg, a partir de los datos basales. En el grupo placebo, se produjo también una reducción de 3,7 mmHg para la PAS<sub>SE</sub> ( $p = 0,0074$ ) y de 1,80 mmHg para PAD<sub>SE</sub> ( $p = 0,0992$ ) a partir de los datos basales. A pesar del gran efecto placebo, todas las dosis individuales de candesartán (y todas las dosis combinadas) tuvieron un efecto significativamente superior al del placebo. La respuesta máxima en la reducción de la presión arterial en niños menores y mayores de 50 kg se alcanzó con las dosis de 8 mg y 16 mg, respectivamente, manteniéndose posteriormente el efecto.

El 47% de los participantes eran pacientes de raza negra y el 29% eran de sexo femenino; la media de edad (+/- SD) fue de 12,9 años (+/- 2,6 años). En niños de 6 a <17 años de raza negra la tendencia fue de un menor efecto sobre la presión arterial, en comparación con los pacientes de otras razas.

### Insuficiencia cardíaca

El tratamiento con candesartán cilexetilo reduce la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda tal y como se demostró en el programa de ensayos “Candesartán in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity” (CHARM).

Este programa de ensayos, controlado con placebo, doble-ciego en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con clase funcional II a IV de la NYHA, constaba de tres estudios separados: CHARM-Alternativo ( $n=2.028$ ) en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\leq 40\%$  no tratados con un inhibidor de la ECA por intolerancia (principalmente por tos, 72%), CHARM-Añadido ( $n=2.548$ ) en pacientes con FEVI  $\leq 40\%$  y tratados con un inhibidor de la ECA, y CHARM-Preservado ( $n=3.023$ ) en pacientes con FEVI  $>40\%$ . Los pacientes con tratamiento inicial de ICC óptimo fueron aleatorizados al grupo de placebo o de candesartán cilexetilo (ajustado a partir de 4 mg u 8 mg una vez al día hasta 32 mg una vez al día o la dosis máxima tolerada; dosis media 24 mg) y se realizó un seguimiento durante una media de 37,7 meses. Tras 6 meses de tratamiento, el 63% de pacientes todavía tratados con candesartán cilexetilo (89%) estaban recibiendo la dosis diana de 32 mg.

En CHARM-Alternativo, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC, disminuyó significativamente con candesartán en comparación con placebo (hazard ratio (HR) 0,77, IC 95% 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 23%. Un 33% de los pacientes tratados con candesartán (95% IC: 30,1 a 36,0) y un 40% de los pacientes placebo (95% IC: 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta del 7% (95% IC: 11,2 a 2,8) Fue necesario tratar a catorce pacientes durante todo el estudio para prevenir la muerte de un paciente por evento cardiovascular o la hospitalización por insuficiencia cardíaca. La variable combinada de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC se redujo también significativamente con candesartán (HR 0,80, IC 95% 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). Tanto la mortalidad como la morbilidad (hospitalización por ICC), componentes de estas variables combinadas, contribuyeron al efecto favorable de candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetilo produjo una mejora de la clase funcional de la NYHA ( $p = 0,008$ ).

En CHARM-Añadido, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC, disminuyó significativamente con candesartán en comparación con placebo (HR 0,85, IC 95% 0,75-0,96,  $p = 0,011$ ). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 15%. Un 37,9% de los pacientes tratados con candesartán (95% IC: 35,2 a 40,6) y un 42,3% de los pacientes placebo (95% IC: 39,6 a 45,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta del 4,4% (95% IC: 8,2 a 0,6) Fue preciso tratar a veintitrés pacientes durante todo el estudio para prevenir la muerte de un paciente por evento

cardiovascular o la hospitalización por insuficiencia cardíaca. La variable combinada de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC se redujo también significativamente con candesartán (HR 0,87, IC 95% 0,78-0,98,  $p=0,021$ ). Un 42,2% de los pacientes tratados con candesartán (95% IC: 39,5 a 45,0) y un 46,1% de los pacientes placebo (95% IC: 43,4 a 48,9) experimentaron esta variable, diferencia absoluta del 3,9% (95% IC: 7,8 a 0,1) Tanto la mortalidad como la morbilidad, componentes de estas variables combinadas, contribuyeron al efecto favorable de candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetilo produjo una mejora de la clase funcional de la NYHA ( $p=0,020$ ).

En CHARM-Preservado, no se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC, (HR 0,89, IC 95% 0,77-1,03,  $p=0,118$ ).

Cuando se evaluó por separado la mortalidad por todas las causas en cada uno de los tres estudios CHARM, ésta no se redujo de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, también se evaluó la mortalidad por todas las causas en poblaciones globales, de CHARM-Alternativo y CHARM-Añadido (HR 0,88, IC 95% 0,79-0,98,  $p=0,018$ ) y de los tres estudios (HR 0,91, IC 0,83 a 1,00,  $p=0,055$ ).

Los efectos beneficiosos de candesartán fueron constantes independientemente de la edad, sexo y medicación concomitante. Candesartán fue también efectivo en pacientes que recibían beta-bloqueantes e inhibidores de la ECA al mismo tiempo y se obtuvo un beneficio tanto si los pacientes tomaban o no inhibidores de la ECA a las dosis diana recomendadas por las guías terapéuticas.

En pacientes con ICC y reducción de la función sistólica ventricular izquierda ( $FEVI \leq 40\%$ ), candesartán reduce la resistencia vascular sistémica y la presión de enclavamiento capilar pulmonar, aumenta la actividad de la renina plasmática y la concentración de angiotensina II y reduce los niveles de aldosterona. Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción y distribución

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

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

#### Biotransformación y eliminación

El candesartán se elimina principalmente inalterado en la orina y bilis y en una pequeña proporción se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no muestran ningún efecto sobre la CYP2C9 y CYP3A4. En función de los datos *in vitro*, no cabría esperar que se produjera interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo es dependiente de los isozimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450. La vida media terminal del candesartán es aproximadamente 9 horas. No se produce acumulación tras dosis múltiples.

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

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

En dos ensayos, ambos en pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento de un 20% en la AUC de candesartán en uno de los estudios y de un 80% en el otro (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de candesartán fueron evaluadas en niños hipertensos de 1 a <6 años de edad y de 6 a <17 años de edad en dos estudios farmacocinéticos de dosis única.

En niños de 1 a <6 años, 10 niños con peso de 10 a <25 kg recibieron una dosis única de 0,2 mg/kg de suspensión oral. No se encontró correlación entre la  $C_{max}$  y el AUC con la edad o el peso. No se

recogieron datos de aclaramiento, por lo que la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso/edad en esta población se desconoce.

En niños de 6 años a <17 años, 22 niños recibieron una dosis única de 16 mg. No se encontró correlación entre la  $C_{máx}$  y el AUC con la edad. Sin embargo, el peso parece que se correlaciona significativamente con la  $C_{máx}$  ( $p = 0,012$ ) y el AUC ( $p = 0,011$ ). No se recogieron datos de aclaramiento, por lo que la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso/edad en esta población se desconoce.

A los niños >6 años de edad se les administró la misma dosis que a los adultos, por lo que tuvieron una exposición similar a los adultos.

La farmacocinética de candesartán cilexetilo no se han investigado en pacientes pediátricos <1 año de edad.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay evidencias de toxicidad sistémica o de órganos diana anormales con las dosis clínicamente recomendadas. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis altas de candesartán cilexetilo poseen efectos renales y sobre parámetros de eritrocitos en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán cilexetilo causó una reducción de los parámetros de eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Candesartán cilexetilo indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, causando alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, candesartán cilexetilo indujo hiperplasia/hipertrofia de células yuxtglomerulares.

Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán cilexetilo. A dosis terapéuticas de candesartán cilexetilo en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales parece que carece de importancia.

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

No hubo evidencias de carcinogenicidad.

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

En estudios preclínicos en ratas normotensas recién nacidas y jóvenes, candesartán cilexetilo provocó una reducción del peso corporal y del peso del corazón. Al igual que en animales adultos, estos efectos se consideran como resultado de la acción farmacológica de candesartán cilexetilo. A la dosis más baja ensayada, 10 mg/kg, la exposición a candesartán cilexetilo fue de 12 a 78 veces la exposición alcanzada en niños de 1 a menos de 6 años tratados con 0,2 mg/kg, y de 7 a 54 veces la encontrada en niños de 6 a menos de 17 años tratados con 16 mg. Como no se identificó en estos estudios un nivel sin efecto observado, se desconoce el margen de seguridad para el efecto en el peso del corazón y, por tanto, la relevancia clínica del hallazgo.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeña un papel crítico en el desarrollo del riñón dentro del útero. Se ha observado que el bloqueo de este sistema da lugar al desarrollo anormal de los riñones en ratones muy jóvenes. La administración de fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede alterar el desarrollo renal normal. Por lo tanto, los niños menores de 1 año no deben ser tratados con candesartán cilexetilo (ver sección 4.3).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

**Candesartán SUN 8 mg:**

Carmelosa de calcio, Hiprolosa, óxido de hierro rojo (E-172), Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Almidón de maíz, Macrogl 6000

**Candesartán SUN 16 mg:**

Carmelosa de calcio, Hiprolosa, óxido de hierro rojo (E-172), Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Almidón de maíz, Macrogl 6000

**6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

**6.3. Periodo de validez**

2 años.

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de PVC/PE/PVDC-Aluminio

Cada estuche contiene 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,  
Polarisavenue 87,  
2132JH Hoofddorp, Países Bajos

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

Candesartán SUN 8 mg comprimidos EFG.- 73116  
Candesartán SUN 16 mg comprimidos EFG.- 73117

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

Mayo 2011

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

06/2018



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