# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán Alter 8 mg comprimidos EFG
Candesartán Alter 16 mg comprimidos EFG
Candesartán Alter 32 mg comprimidos EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Candesartán Alter 8 mg: Cada comprimido contiene 8 mg de candesartan cilexetilo.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 143,40 mg de lactosa monohidrato.

Candesartán Alter 16 mg: Cada comprimido contiene 16 mg de candesartan cilexetilo.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 286,80 mg de lactosa monohidrato.

Candesartán Alter 32 mg: Cada comprimido contiene 32 mg de candesartan cilexetilo.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 573,60 mg de lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Candesartán Alter 8 mg son comprimidos blancos redondos, biconvexos con ranura en una de sus caras, de 8 mm de diámetro.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Candesartán Alter 16 mg son comprimidos blancos redondos, biconvexos con ranura en una de sus caras, de 11 mm de diámetro.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Candesartán Alter 32 mg son comprimidos blancos oblongos de dimensiones 17,0 mm x 7,5 mm ranurados en una de sus caras.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán Alter está indicado en el:
- Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.
- Tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de 6 a < 18 años.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 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

Posología en hipertensión
La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.
Candesartán también puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (ver 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 de edad avanzada*
No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada.

*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 la 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 (Clcreatinina < 15 ml/min) (ver sección 4.4).

*Pacientes con una 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, puede ser necesario aumentar la dosis de candesartán y de los tratamientos concomitantes para controlar la presión arterial con más frecuencia en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (ver sección 5.1).

*Población pediátrica*

*Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:*
La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día.
- Para pacientes con un peso < 50 kg: en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- Para pacientes con un peso ≥ 50 kg: en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 8 mg una vez al día y luego a 16 mg si es necesario (ver sección 5.1).

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza a las 4 semanas.

Para niños con una posible depleción del volumen intravascular (ej., pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica y se debe considerar una dosis inicial más baja que la dosis inicial general mencionada anteriormente (ver sección 4.4).

No se ha estudiado candesartán en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 $m^2$ (ver sección 4.4).

*Pacientes pediátricos 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 menores de 1 año a < 6 años*
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños de 1 a < 6 años. Actualmente, los datos disponibles están descritos en la sección 5.1 pero no se puede hacer una recomendación posológica.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 4.3).

Posología en insuficiencia cardíaca
La dosis inicial normalmente recomendada 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, debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 4.4). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe comprender la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y del potasio en suero. Candesartán se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca, incluidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, diuréticos y digital, o una combinación de estos medicamentos. Candesartán 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 IECA, un diurético ahorrador de potasio y candesartán, y solamente se debe considerar tras una cuidadosa evaluación 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*
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 hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.
Candesartán Alter se tomará una vez al día con o sin alimentos.
La biodisponibilidad del candesartán no se ve afectada por los alimentos.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
Niños menores de 1 año (ver sección 5.3).
El uso concomitante de Candesartán Alter con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml(min/1,73 $m^2$) (ver secciones 4.5 y 5.1)



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 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 estrecha y frecuente monitorización 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 (Clcreatinina < 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 niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

*Uso en pacientes pediátricos, incluyendo a pacientes con insuficiencia renal*
Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 $m^2$ (ver sección 4.2).

*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 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 AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), 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*
La evidencia clínica en relación al uso de candesartán en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

*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.

Para niños con una posible depleción del volumen intravascular (ej. pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica y se debe considerar una dosis inicial más baja (ver sección 4.2).

*Anestesia y cirugía*
En 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, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deberá monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

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 plantearse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar infarto de miocardio o accidente vascular cerebral.

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

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.

*Embarazo*

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

En pacientes post-menarquía, la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Se debe proporcionar una información apropiada y/o tomar acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

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

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

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

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

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

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(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).

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

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

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

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

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

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

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 de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, deberá tenerse presente que durante el tratamiento con candesartán 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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 pacientes 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 mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

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

Las frecuencias empleadas en las tablas de la sección 4.8 son: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

| **Clasificación de órganos del sistema** | **Frecuencia** | **Reacción adversa** |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | 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 | Frecuente | Mareo/vértigo, cefalea |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy raras | Tos |
| Trastornos gastrointestinales | Muy raras | Náuseas |
| | 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 | 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 con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica
Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 255 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a < 18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año (ver sección 5.1). En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son "muy frecuentes" (ej. ≥ 1/10) en niños y "frecuentes" (≥ 1/100 a < 1/10) en adultos.
- Tos es "muy frecuente" (ej., > 1/10) en niños y "muy rara" (< 1/10.000) en adultos.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Prurito es “frecuente” (ej., ≥ 1/100 a < 1/10) en niños y “muy rara” (< 1/10.000) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” (≥ 1/1.000 a < 1/100) en niños y “muy raras” (< 1/10.000) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. ≥ 1/100 a < 1/10) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej.≥ 1/10) en niños pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

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

*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 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 más frecuentemente observadas fueron hiperpotasemia, hipertensión e insuficiencia renal. Estos acontecimientos fueron más frecuentes en pacientes con edades superiores a 70 años, en pacientes diabéticos o en sujetos que habían recibido 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 de la experiencia post-comercialización.

| **Clasificación de órganos del sistema** | **Frecuencia** | **Reacción adversa** |
|---|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy raras | Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuente | Hiperpotasemia |
| | Muy raras | Hiponatremia |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy raras | Mareo, cefalea |
| Trastornos vasculares | Frecuente | Hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy raras | Tos |
| Trastornos gastrointestinales | Muy raras | Náuseas |
| 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 | Muy raras | Dolor de espalda, artralgia, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuente | 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 cardiaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver sección 4.4).

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

### 4.9. Sobredosis

*Síntomas*
Considerando su actividad farmacológica, la manifestación más probable es la hipotensión sintomática y mareo. En informes de casos individuales de sobredosis (de 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 anteriormente mencionadas no resultan suficientes, pueden administrarse medicamentos simpaticomiméticos.

Candesartán no se elimina por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II, código ATC C09C A06.

Mecanismo de acción
La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema de renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Interviene también en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, la estimulación de la producción de aldosterona, la regulación de la homeostasis de sales y agua y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor de tipo 1 ($AT_1$).

Efectos farmacodinámicos
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 $AT_1$, 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 ($AT_1$) 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.

Eficacia clínica y seguridad
*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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 el candesartán cilexetilo se utiliza junto con hidroclorotiazida, la reducción en la presión sanguínea es aditiva. También se observa un incremento del efecto antihipertensivo cuando el candesartán cilexetilo se combina 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%, IC 95%: 15-42%). Actualmente no existen datos sobre el efecto de candesartán en la progresión de la nefropatía diabética.

Los efectos de candesartán cilexetilo de 8-16 mg (dosis media de 12 mg), una vez al día, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado en 4.937 pacientes ancianos (con edades comprendidas entre 70-89 años de edad; 21% de 80 años de edad en adelante) con hipertensión leve a moderada a los que se les realizó un seguimiento durante una media de 3,7 años ("Study on COgnition and Prognosis in the Elderly"). Los pacientes fueron tratados con candesartán 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).

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.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Población pediátrica – hipertensión

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

En niños de 1 a < 6 años, 93 pacientes, el 74% de los cuales tenían una enfermedad renal, se aleatorizaron para recibir una dosis oral de una suspensión de candesartán cilexetilo a 0,05, 0,20 o 0,40 mg/kg una vez al día. El método principal de análisis fue la pendiente del cambio en la presión arterial sistólica (PAS) como una función de la dosis. La PAS y la presión arterial diastólica (PAD) disminuyó de 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg desde la línea base en las tres dosis de candesartán cilexetilo. Sin embargo, dado que no había grupo placebo, la verdadera magnitud de los efectos de la presión arterial sigue siendo incierta, lo que hace difícil una evaluación concluyente del balance beneficio-riesgo en este grupo de edad.

En niños de 6 a < 17 años, se aleatorizaron 240 pacientes para recibir placebo o dosis bajas, medias o altas de candesartán cilexetilo en una proporción de 1:2:2:2. Para niños que pesaban < 50 kg, las dosis de candesartán cilexetilo fueron de 2, 8 o 16 mg una vez al día. En niños que pesaban > 50 kg, las dosis de candesartán cilexetilo fueron de 4, 16 o 32 mg una vez al día. Candesartán a dosis agrupadas redujo la $PAS_{SE}$ en 10,2 mmHg (P < 0,0001) y la $PAD_{SE}$ (P = 0,0029) en 6,6 mmHg, desde la linea base. En el grupo palcebo, también hubo una reducción de 3,7 mmHg en la $PAS_{SE}$ (p = 0,0074) y 1,80 mmHg para la $PAD_{SE}$ (p = 0,0992) desde la línea base. A pesar del amplio efecto placebo, todas las dosis individuales de candesartán (y todas las dosis agrupadas) fueron significativamente superiores al placebo. La respuesta máxima en la reducción de la presión arterial en niños por debajo y por encima de 50 kg se obtuvo con las dosis de 8 mg y 16 mg, respectivamente y el efecto se estabilizó después de este punto.

Entre los reclutados, el 47% eran pacientes de raza negra y el 29% eran mujeres, la edad media +/- DE fue de 12,9 +/- 2,6 años. En niños de 6 a < 17 años hubo tendencia a un efecto menor sobre la presión sanguínea en pacientes de raza negra comparado con 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 "Candesartan 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) ≤ 40% no tratados con un inhibidor de la ECA por intolerancia (principalmente por tos, 72%), CHARM-Añadido (n=2.548) en pacientes con FEVI ≤ 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.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 a 0,89, p<0,001). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 23%. El 33,0% (IC 95%: 30,1 a 36,0) de los pacientes tratados con candesartán y el 40,0% (IC 95%: 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 7,0% (IC 95%: 11,2 a 2,8). Fue preciso 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 a 0,92, p=0,001). El 36,6% (IC 95%: 33,7 a 39,7) de los pacientes tratados con candesartán y el 42,7% (IC 95%: 39,6 a 45,8) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 6,0% (IC 95%: 10,3 a 1,8). 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 a 0,96, p=0,011). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 15%. El 37,9% (IC 95%: 35,2 a 40,6) de los pacientes tratados con candesartán y el 43,2% (IC 95%: 39,6 a 45,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 4,4% (IC 95%: 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. El criterio de valoración conjunto de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC se redujo también significativamente con candesartán HR 0,87 (IC 95%: 0,78 a 0,98, p=0,021). El 42,2% (IC 95%: 39,5 a 45,0) de los pacientes tratados con candesartán y el 46,1% (IC 95%: 43,4 a 48,9) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 3,9% (IC 95%: 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 a 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 a 0,98, p=0,018) y de los tres estudios HR 0,91 (IC 95%: 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 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 ≤ 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.

## 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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 del candesartán no se ve afectada por los alimentos.

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

El aclaramiento plasmático total es de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán se produce por filtración glomerular y por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado radiactivamente con $^{14}C$, 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 $t_{½}$ 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 $t_{½}$ terminal de candesartán era aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. El AUC de candesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis era similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave.

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

*Población pediátrica*
Las propiedades farmacocinéticas de candesartán se evaluaron en niños hipertensos de 1 a < 6 años y de 6 a < 17 años en dos estudios PK de dosis única.

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

En niños con edades de 6 a < 17 años, 22 niños recibieron una dosis única de 16 mg en comprimidos. No hubo correlación entre la $C_{max}$ y el AUC con la edad. Sin embargo, el peso parece tener una correlación



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

significativa con el AUC (p = 0,011) y la $C_{max}$ (p = 0,012). No se han recogido datos de aclaramiento, por tanto, no se conoce la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso/edad en esta población.

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

No se ha investigado la farmacocinética de candesartán cilexetilo en pacientes pediátricos < 1 año de edad.

### 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 poseen efectos renales y sobre parámetros de eritrocitos en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán causó una reducción de los parámetros de eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Candesartán indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, causando alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán. A dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales parece que carece de importancia.

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

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

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

No hubo evidencias de carcinogenicidad.

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

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Hidroxipropilcelulosa
Carboximetilcelulosa cálcica
Trietil citrato



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estearato de magnesio

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster formado por una lámina de PVC-PVDC y otra de aluminio termosoldadas.

Envases de 28 comprimidos.

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

Ninguna especial.

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

Laboratorios Alter, S.A.
C/ Mateo Inurria 30
28036 Madrid
España

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

Candesartán Alter 8 mg comprimidos EFG, nº registro 73.701
Candesartán Alter 16 mg comprimidos EFG, nº registro 73.699
Candesartán Alter 32 mg comprimidos EFG, nº registro 73.697

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

Fecha de la primera autorización: 23/marzo/2011.
Fecha de la última renovación: 21/marzo/2016.

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2018
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/



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios