FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

candesartán cinfa 8 mg comprimidos EFG
candesartán cinfa 16 mg comprimidos EFG
candesartán cinfa 32 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

candesartán cinfa 8 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 8 mg de candesartán cilexetilo.

candesartán cinfa 16 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo.

candesartán cinfa 32 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 32 mg de candesartán cilexetilo.

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido de 8 mg contiene 54,8 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 16 mg contiene 109,6 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 32 mg contiene 219,2 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

candesartán cinfa 8 mg son comprimidos de color rosa, biselados, cilíndricos, ranurados, por una de las caras y con el logo "8" por la otra.

candesartán cinfa 16 mg son comprimidos de color rosa, cilíndricos, ranurados, por una de las caras y con el logo "16" por la otra.

candesartán cinfa 32 mg son comprimidos de color rosa, cilíndricos, ranurados, por una de las caras y con el logo "32" por la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán está indicado en los siguientes casos:

- Tratamiento de la hipertensión primaria en adultos.
- Tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años.
- Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 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

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

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 la 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 el plazo de 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 16 mg una vez al día y a un máximo de 32 mg una vez al día. El tratamiento debe ajustarse en función de la respuesta de la presión arterial.
Candesartán puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida a diferentes dosis de candesartán tiene un efecto antihipertensivo aditivo.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con depleción del volumen intravascular
Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, como los pacientes que presentan depleción del volumen intravascular (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis deberá ajustarse en función de la respuesta. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal ($Cl_{creatinina}$ < 15 ml/min) es limitada (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día. La dosis puede ajustarse en función de 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 los pacientes de raza negra que en otras razas. Por lo 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 (ver sección 5.1).

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años:

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

- Para pacientes de peso <50 kg: en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 8 mg una vez al día.

- Para los pacientes con un peso ≥ 50 kg: en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse a 8 mg una vez al día y luego a 16 mg una vez al día si es necesario (ver sección 5.1).

Las dosis superiores a 32 mg no se han estudiado en pacientes pediátricos. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de 4 semanas.

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

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

Candesartán no se ha estudiado en niños con la tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml / min / 1,73 m2 (ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos de raza negra

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

Niños menores de 1 año a menos de 6 años:

- La seguridad y eficacia en niños de 1 a menos de 6 años de edad no han sido establecidas. Los datos actualmente disponibles se describen 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 recomendada de candesartán es de 4 mg una vez al día. La dosis se aumentará hasta alcanzar el objetivo de 32 mg una vez al día (dosis máxima) o la dosis más alta tolerada doblando la dosis a intervalos de 2 semanas, como mínimo (ver sección 4.4). En la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca se vigilará siempre la función renal, incluyendo la determinación de la creatinina y el potasio séricos.
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 ajustar la dosis inicial en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción del volumen intravascular o pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica
No se han establecido la eficacia y la seguridad de candesartán en niños de edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No se dispone de datos.

Forma de administración
Vía oral.
Candesartán debe tomarse 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 alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre 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 con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m2) (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 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 otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, deberán preverse cambios en la función renal de los pacientes susceptibles tratados con candesartán.

Cuando se utiliza candesartán en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda vigilar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Clcreatinina < 15 ml/min) es limitada. En tales pacientes, la dosis de candesartán deberá ajustarse cuidadosamente mediante un control preciso de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca deberá incluir la valoración periódica de la función renal, especialmente en los mayores de 75 años y en los pacientes con la función renal alterada. Para el ajuste de la dosis de candesartán se recomienda vigilar la creatinina y el potasio séricos. En los ensayos clínicos sobre la insuficiencia cardíaca no se incluyó a pacientes con niveles de creatinina sérica > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Población pediátrica, incluyendo a pacientes pediátricos 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 cardiaca.
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 verse especialmente afectada por el bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por tanto, en los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis de candesartán deberá ajustarse cuidadosamente mediante el control preciso de la presión arterial.

Estenosis de la arteria renal

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

Los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único.

Trasplante renal
Existe evidencia clínica limitada con respecto a candesartán utilizado en pacientes que han sido sometidos a trasplante renal.

Hipotensión
Durante el tratamiento con candesartán puede aparecer hipotensión en pacientes con insuficiencia cardíaca. También puede producirse en pacientes hipertensos con depleción del volumen intravascular, como en el caso de aquellos que han recibido altas dosis de diuréticos. Debe iniciarse el tratamiento con precaución y corregir la hipovolemia.

Para los niños con posible reducción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y una dosis inicial más baja debe ser considerada (ver sección 4.2).

Anestesia y cirugía
En pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II puede producirse hipotensión durante la anestesia y la cirugía, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. En casos muy raros, la hipotensión puede ser tan intensa que requiera la administración de vasopresores y/o líquidos intravenosos.

Estenosis valvular aórtica y mitral (miocardiopatía hipertrófica obstructiva)
Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente relevante, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario
Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no suelen responder a los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán en esta población.

Hiperpotasemia
El uso concomitante de candesartán con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de potasio (p. ej., heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden aumentar los niveles séricos de potasio en pacientes hipertensos. Se deben realizar los controles apropiados de los niveles de potasio.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán pueden sufrir hiperpotasemia. Se recomienda el control periódico de los niveles de potasio sérico. No se recomienda combinar un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (p. ej., espironolactona) y candesartán y solo debería hacerse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo candesartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con candesartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

General
En pacientes cuya función renal y tono vascular dependan principalmente 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 fármacos que afectan a

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

este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en casos raros, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de que se produzcan efectos similares con los ARA-II. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la excesiva disminución de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o accidente cerebro vascular.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros fármacos con propiedades hipotensoras, tanto si se han recetado como antihipertensivos como para otras indicaciones.

Advertencia sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo
Los ARA-II no debe utilizarse durante el embarazo. A menos que se considere vital continuar el tratamiento con un ARA-II, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo cuyo perfil de seguridad durante el embarazo haya podido establecerse. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente la toma de ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

En pacientes post-menarquia la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Es necesario facilitar información apropiada y/o tomar medidas 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

En los estudios clínicos farmacocinéticos se han analizado los compuestos siguientes: hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (por ej., etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina y enalapril. No se han observado 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 (p. ej., heparina) pueden aumentar los niveles de potasio. Se deben realizar los controles apropiados de los niveles de potasio (ver sección 4.4). Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con los ARA-II. No se recomienda el uso concomitante de candesartán con litio. Si tal combinación es necesaria, se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II junto con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como por ejemplo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINE no selectivos, puede atenuarse el efecto antihipertensivo.

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal incluyendo una posible insuficiencia renal aguda y puede aumentar los niveles séricos de potasio, sobre todo en pacientes con la función renal ya deteriorada. La combinación deberá utilizarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Deberá mantenerse una hidratación adecuada de los pacientes; se aconseja vigilar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de ese momento.

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).

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de ARA-II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de ARA-II está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (véanse las 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 del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con los ARA-II, pueden existir riesgos similares para esta clase de fármacos. A menos que se considere vital continuar el tratamiento con un ARA-II, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo cuyo perfil de seguridad durante el embarazo haya podido establecerse. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente la toma de 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 y retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión e hiperpotasemia) (ver sección 5.3).
Si se ha producido exposición a ARA-II durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar ecografías para comprobar la función renal y el desarrollo craneal. Se debe realizar un seguimiento estricto de la hipotensión en niños cuyas madres hayan tomado ARA-II (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no se dispone de información sobre el uso de candesartán durante la lactancia, no se recomienda su uso y son preferibles tratamientos alternativos con un perfil de seguridad mejor establecido durante el período de lactancia, en especial cuando se trata de recién nacidos o prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de candesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, durante el tratamiento con candesartán pueden producirse mareos ocasionales o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

Tratamiento de la hipertensión arterial
Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia general de acontecimientos adversos no mostró ninguna relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento por acontecimientos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3,1%) y con placebo (3,2%).

En un análisis agrupado de los datos procedentes de ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas a candesartán cilexetilo se definieron según una incidencia de reacciones adversas al menos un 1% mayor que con placebo. Ateniéndose a esta definición, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La tabla siguiente muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización.

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

Las frecuencias indicadas 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).

Clase de órgano o sistema	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raros	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raros	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raros	Náuseas, angioedema intestinal
	No conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anómala o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raros	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raros	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raros	Alteraciones renales, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4).

Resultados analíticos
En general, no se observaron influencias clínicamente importantes de candesartán sobre los parámetros de laboratorio comunes. Al igual que otros inhibidores del sistema renina- angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en los niveles de hemoglobina. Por lo general, no es necesario controlar los parámetros de laboratorio comunes en los pacientes tratados con candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda vigilar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina.

Población pediátrica
La seguridad de candesartán cilexetilo se controló en 255 niños y adolescentes hipertensos, de 6 a <18 años de edad, envejecido durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año (ver sección 5.1). En casi todos los diferentes órganos y sistemas, la frecuencia de reacciones adversas en los niños están dentro del rango frecuentes / poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y la gravedad de las reacciones adversas son similares a los de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas es más elevada en los niños y adolescentes, en particular en:

- Dolor de cabeza, mareos, e infección del tracto respiratorio superior, son "muy frecuente" (es decir, ≥1/10) en los niños y "frecuente" (≥1/100 a <1/10) en adultos.
- La tos es "muy frecuente" (es decir,> 1/10) en los niños y "muy rara" (<1/10.000) en adultos.
- El sarpullido es "frecuente" (es decir, ≥1/100, <1/10) en los niños y "muy rara" (<1/10.000) en adultos.
- La hiperpotasemia, hiponatremia y la función anormal del hígado son "poco frecuentes" (≥1/1.000 a <1/100) en los niños y "muy rara" (<1/10.000) en adultos.
- La arritmia sinusal, nasofaringitis, pirexia son "frecuentes" (es decir, ≥1/100 a <1/10) y dolor orofaríngeo es "muy frecuente" (es decir, ≥1/10) en los niños, pero nada se reporta en los adultos. Sin embargo estos son enfermedades temporales y generalizadas de la infancia.

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

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

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca
El perfil de experiencias adversas de candesartán en pacientes con insuficiencia cardíaca fue coherente con la farmacología del medicamento y el estado de salud de los pacientes. En el programa de ensayos clínicos CHARM, que comparó el candesartán en dosis hasta de 32 mg (n = 3.803) con placebo (n = 3.796), el 21,0% de los pacientes del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo abandonaron el tratamiento por acontecimientos adversos.

Las reacciones adversas que se comunicaron más frecuentemente fueron hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal. Estos acontecimientos fueron más frecuentes en pacientes de más de 70 años de edad, diabéticos o que recibían otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en especial un inhibidor de la ECA y/o espironolactona.
La tabla siguiente muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización.

Clase de órgano o sistema	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia
	Muy raros	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raros	Mareos, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raros	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raros	Náuseas
	No conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anómala o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raros	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raros	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Alteraciones renales, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4).

Resultados analíticos

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

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

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
Basándose en consideraciones farmacológicas, es probable que la principal manifestación de una sobredosis sea hipotensión sintomática y mareos. En informes de casos aislados de sobredosis (hasta 672 mg de candesartán cilexetilo), los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

Tratamiento
Si se produce hipotensión sintomática, deberán tratarse los síntomas y controlarse las constantes vitales. Se colocará al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se aumentará el volumen plasmático mediante la infusión de solución isotónica salina, por ejemplo. Si todas estas medidas no resultasen suficientes, deberán administrarse fármacos simpaticomiméticos. Candesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:
Antagonistas de la angiotensina II solos, código ATC: C09CA06.

Mecanismo de acción
La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina- aldosterona y participa en la fisiopatología de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardiovasculares. También interviene en la patogénesis de la hipertrofia y los daños de los órganos efectores. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II**,** como la vasoconstricción, la estimulación de la aldosterona, la regulación de la homeostasia hidrosalina y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor de tipo 1 (AT1).

Efectos farmacodinámicos
Candesartán cilexetilo es un profármaco adecuado para uso por vía oral. Se transforma rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis estérica durante la absorción desde el tubo digestivo. Candesartán es un ARA-II, selectivo para los receptores AT1, que se une estrechamente al receptor y se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.

Candesartán no inhibe la ECA, que transforma la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. No hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradicinina ni la sustancia
P. En ensayos clínicos controlados que compararon candesartán con los inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en pacientes tratados con candesartán cilexetilo. Candesartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos de relevancia conocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) induce aumentos, relacionados con la dosis, de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II y disminución de la concentración de aldosterona plasmática.

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión

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

En la hipertensión, candesartán induce una reducción de la presión arterial, de larga duración y dependiente de la dosis. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia sistémica periférica, sin un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. No existen indicios de hipotensión grave o exagerada con la primera dosis, o de un efecto rebote tras la interrupción del tratamiento.

Tras la administración de una dosis única de candesartán cilexetilo, el efecto antihipertensivo aparece por lo general en 2 horas. Con la continuidad del tratamiento, la mayor parte de la reducción en la presión arterial con cualquier dosis se alcanza en 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

Según un metaanálisis, el efecto adicional medio conseguido con un aumento de la dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día es pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes puede esperarse un efecto superior a la media. Candesartán cilexetilo una vez al día produce una reducción eficaz y uniforme de la presión arterial durante 24 horas, con pequeñas diferencias entre los efectos máximo y mínimo durante el intervalo posológico. El efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán se compararon en dos estudios aleatorizados y doble ciego, en los que participó un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve o moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mm Hg con candesartán cilexetilo 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mm Hg con losartán potásico 100 mg una vez al día (la diferencia en las reducciones de la presión arterial fue de 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Cuando se utiliza candesartán cilexetilo junto con hidroclorotiazida, el efecto sobre la disminución de la presión arterial es aditivo. También se observa un aumento del efecto antihipertensivo cuando se combina candesartán cilexetilo con amlodipino o felodipino.

Los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona inducen un efecto antihipertensivo menos pronunciado en los pacientes de raza negra (normalmente una población con bajos niveles de renina) que en el resto de los grupos; lo mismo sucede con candesartán. En un ensayo clínico abierto con 5.156 pacientes que presentaban hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en los pacientes de raza negra que en el resto de los participantes (14,4/10,3 mm Hg frente a 19,0/12,7 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartán aumenta el flujo sanguíneo renal y no tiene efecto ni aumenta la tasa de filtración glomerular, a la vez que reduce la resistencia vascular y la fracción de filtración. En un estudio clínico de 3 meses de duración en pacientes hipertensos con diabetes mellitus de tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetilo redujo la excreción urinaria de albúmina (cociente albúmina/creatinina, media, 30%; IC del 95%, 15-42%). No existen datos actualmente sobre el efecto de candesartán sobre la progresión a nefropatía diabética.

Los efectos de candesartán cilexetilo 8-16 mg (dosis media de 12 mg), una vez al día, sobre la morbimortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 4.937 pacientes de edad avanzada (edades de 70-89 años; 21% de 80 años o más) con hipertensión leve a moderada, con un seguimiento medio de 3,7 años (SCOPE, Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Los pacientes recibieron candesartán cilexetilo o placebo junto con otro tratamiento antihipertensivo añadido según fuera necesario. La presión arterial se redujo de 166/90 a 145/80 mm Hg en el grupo de candesartán y de 167/90 a 149/82 mm Hg en el grupo control. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la variable primaria, acontecimientos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente vascular cerebral no mortal e infarto de miocardio no mortal). Se produjeron 26,7 acontecimientos por cada 1.000 pacientes-año en el grupo de candesartán frente a 30,0 acontecimientos por cada 1.000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo, 0,89; IC del 95%, 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 15 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.

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

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 aliskiren 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 fueron evaluados en niños de entre 1 y <6 años y de 6 a < 17 años de edad en dos estudios aleatorizados, multicéntricos doble ciego, durante 4 semanas de tratamiento.

En niños de 1 a <6 años, 93 pacientes, el 74% de los que tenían enfermedad renal, fueron asignados al azar para recibir una dosis oral de suspensión candesartán cilexetilo 0,05, 0,20 o 0,40 mg / kg una vez al día. El método principal de análisis fue pendiente de la variación de la presión arterial sistólica (PAS) como una función de la dosis.

PAS y la presión arterial diastólica (PAD) disminuyó 6,0 / 5,2 a 12,0 / 11,1 mmHg desde la línea base a través de las tres dosis de candesartán cilexetilo. Sin embargo, como no hubo un grupo placebo, la verdadera magnitud del efecto de la presión arterial sigue siendo incierto, lo que hace una evaluación concluyente de difícil equilibrio riesgo-beneficio en este grupo de edad.

En niños de 6 a <17 años, 240 pacientes fueron asignados al azar para recibir placebo o dosis bajas, medias, o altas de candesartán cilexetilo en una proporción de 1: 2: 2: 2. Para los niños que pesaban <50 kg, las dosis de candesartán fueron 2, 8, o 16 mg una vez al día. En los niños que pesaban> 50 kg, la dosis de candesartán cilexetilo eran 4, 16 o 32 mg una vez al día. El candesartán a dosis agrupadas redujo la PASSE por 10,2 mmHg (p <0,0001) y la PADSE (P = 0,0029) en 6,6 mmHg, desde la línea de base. En el grupo de placebo, hubo también una reducción de 3,7 mmHg en PASSE (p = 0,0074) y 1,80 mmHg para PADSE (p
= 0,0992) de la línea de base. A pesar del gran efecto placebo, todas las dosis de candesartán individuales (y todas las dosis combinadas) fueron significativamente superiores al placebo. Se llegó a la respuesta máxima en la reducción de la presión arterial en niños por debajo y por encima de 50 kg a 8 mg y 16 mg de dosis, respectivamente, y el efecto se estabilizó después de ese punto.

De los afectados, el 47% eran pacientes de raza negra y el 29% eran mujeres; media de edad fue de 12,9 +/- SD +/- 2,6 años. En niños de entre 6 y<17 años hubo una tendencia a un menor efecto sobre la presión arterial en pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otras razas.

Insuficiencia cardíaca
El tratamiento con candesartán cilexetilo reduce la mortalidad, reduce la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, como se demuestra en el programa Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM).

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

Este programa de ensayos doble ciego y controlados con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de la clase funcional II a IV según la NYHA, se compone de tres estudios distintos: CHARM-Alternative (n = 2.028) en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ≤ 40% no tratados con un inhibidor de la ECA por intolerancia al tratamiento (principalmente tos, 72%), CHARM-Added (n = 2.548) en pacientes con FEVI ≤ 40% y tratados con un inhibidor de la ECA y CHARM-Preserved (n = 3,023) en pacientes con FEVI > 40%. Se aleatorizó a los pacientes con un tratamiento óptimo de la ICC en el momento basal a placebo o candesartán cilexetilo (ajuste de dosis desde 4 mg u 8 mg una vez al día hasta 32 mg una vez al día o la dosis máxima tolerada; dosis media de 24 mg), con un seguimiento mediano de 37,7 meses. Tras 6 meses de tratamiento, el 63% de los pacientes que aún tomaban candesartán cilexetilo (89%) lo hacían en la dosis objetivo de 32 mg.

En el CHARM-Alternative, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartán en comparación con el grupo placebo; cociente de riesgo (CR), 0,77 (IC del 95%, 0,67 a 0,89; p < 0,001), lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del 23%. El 33,0% de los pacientes tratados con candesartán (IC del 95%, 30,1 a 36,0) y el 40,0% de los pacientes tratados con placebo (IC del 95%, 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, lo que da una diferencia absoluta del 7,0% (IC del 95%, 11,2 a 2,8). Catorce pacientes precisaron tratamiento durante el estudio para prevenir la muerte por un acontecimiento cardiovascular o la hospitalización para tratar la insuficiencia cardíaca. La variable combinada de mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartán (CR, 0,80; IC del 95%, 0,70-0,92; p = 0,001). El 36,6% de los pacientes tratados con candesartán (IC del 95%, 33,7 a 39,7) y el 42,7% de los pacientes tratados con placebo (IC del 95%, 39,6 a 45,8) experimentaron esta variable, lo que da una diferencia absoluta del 6,0% (IC del 95%, 10,3 a 1,8). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad (hospitalización por ICC) de estas variables combinadas contribuyeron a los efectos favorables de candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetilo mejoró la clase funcional de la NYHA (p = 0,008).

En el CHARM-Added, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartán en comparación con el grupo placebo; CR, 0,85 (IC del 95%, 0,75 a 0,96, p = 0,011), lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del 15%. El 37,9% de los pacientes tratados con candesartán (IC del 95%, 35,2 a 40,6) y el 42,3% de los pacientes tratados con placebo (IC del 95%, 39,6 a 45,1) experimentaron esta variable, lo que da una diferencia absoluta del 4,4% (IC del 95%, 8,2 a 0,6). Veintitrés pacientes precisaron tratamiento durante el estudio para prevenir la muerte por un acontecimiento cardiovascular o la hospitalización para tratar la insuficiencia cardíaca. La variable combinada de mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartán; CR, 0,87 (IC del 95%, 0,78 a 0,98, p = 0,021). El 42,2% de los pacientes tratados con candesartán (IC del 95%, 39,5 a 40,0) y el 46,1% de los pacientes tratados con placebo (IC del 95%, 43,4 a 48,9) experimentaron esta variable, lo que da una diferencia absoluta del 3,9% (IC del 95%, 7,8 a 0,1). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad de estas variables combinadas contribuyeron a los efectos favorables de candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetilo mejoró la clase funcional de la NYHA (p = 0,020).

En el CHARM-Preserved no se alcanzó una reducción estadísticamente significativa en la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC; CR, 0,89 (IC del 95%, 0,77 a 1,03; p = 0,118).

La mortalidad por cualquier causa no fue estadísticamente significativa cuando se examinó por separado en cada uno de los tres estudios CHARM. Sin embargo, la mortalidad por cualquier causa se evaluó también en poblaciones agrupadas, CHARM-Alternative y CHARM-Added; CR, 0,88 (IC del 95%, 0,79 a 0,98; p = 0,018) y en los tres estudios; CR, 0,91 (IC del 95%, 0,83 a 1,00, p = 0,055).

Los efectos beneficiosos de candesartán fueron constantes y no dependieron de la edad, el sexo o la medicación concomitante de los pacientes. Candesartán fue eficaz también en pacientes que tomaban al mismo tiempo betabloqueantes e inhibidores de la ECA; los beneficios se obtuvieron con independencia de que los pacientes tomaran inhibidores de la ECA en la dosis objetivo indicada en las guías

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

terapéuticas.

En pacientes con ICC y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (FEVI ≤ 40%), candesartán disminuyó la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar de enclavamiento, aumentó la actividad de renina plasmática y la concentración de angiotensina II y redujo los niveles de aldosterona.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la administración oral, candesartán cilexetilo se transforma en la sustancia activa candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es aproximadamente del 40% tras la toma de una solución oral de candesartán cilexetilo. La biodisponibilidad relativa de la formulación en comprimidos, comparada con la solución oral, es aproximadamente del 34%, con una variabilidad muy pequeña. La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es, por tanto, del 14%. La concentración sérica máxima (Cmáx) se alcanza de 3 a 4 horas después de la ingestión del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan de forma lineal con el aumento de las dosis en el intervalo posológico terapéutico. La farmacocinética de candesartán no varió en función del sexo. El área bajo la curva de concentraciones séricas respecto al tiempo (AUC) para candesartán no se modifica de forma significativa por los alimentos.

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

Distribución
Candesartán muestra una elevada unión a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución de candesartán es de 0,1 l/kg.

Biotransformación
Candesartán se elimina principalmente sin modificar por vía urinaria y biliar y solo una pequeña cantidad se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios disponibles sobre interacciones indican que no tiene efectos sobre las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Basándose en los datos *in vitro*, no se espera que se produzcan interacciones *in vivo* con fármacos metabolizados por las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450.

Eliminación
La semivida de eliminación terminal de candesartán es aproximadamente de 9 horas. No se produce acumulación tras dosis repetidas. El aclaramiento plasmático total de candesartán es de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán se realiza por filtración glomerular y secreción tubular activa. Tras una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado radiactivamente con C^{14}, aproximadamente el 26% de la dosis se excreta en la orina como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartán y el 10% como el metabolito inactivo.

Farmacocinética en poblaciones especiales
En la población mayor de 65 años, la Cmáx y el AUC aumentaron aproximadamente un 50% y un 80%, respectivamente, en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de acontecimientos adversos fueron similares tras una dosis determinada de candesartán en los pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la Cmáx y el AUC aumentaron con dosis repetidas aproximadamente en un 50% y un 70%, respectivamente, pero el t½ no varió en comparación con los pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal grave fueron del 50% y el 110%, respectivamente. El t½ terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. El AUC de candesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave.

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

En dos estudios, ambos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se observó un aumento del AUC medio de candesartán aproximadamente del 20% en un estudio y del 80% en otro (ver sección 4.2). No se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica
Las propiedades farmacocinéticas de candesartán fueron evaluadas en niños hipertensos de entre 1 y <6 años y de entre 6 años y <17 años en dos estudios PK de dosis única.

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

En niños de 6 a <17 años, 22 niños recibieron una dosis única de 16 mg. No hubo correlación entre C_{max} y AUC con la edad. Sin embargo el peso parece correlacionarse significativamente con C_{max} (p = 0,012) y el AUC (p = 0,011). No se han recogido datos del aclaramiento, por lo tanto, la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso / edad en esta población es desconocida.

Niños> 6 años de edad tuvieron una exposición similar a los adultos que recibieron la misma dosis.

La farmacocinética de candesartán cilexetilo no se ha investigado en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo pruebas de toxicidad sistémica anormal ni toxicidad en órganos efectores en dosis clínicamente relevantes. En estudios preclínicos sobre seguridad, se observaron efectos de candesartán en dosis altas sobre los parámetros renales y eritrocitarios en ratones, ratas perros y monos. Candesartán redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Los efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos, aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) inducidos por candesartán podrían ser secundarios al efecto hipotensor que provoca alteraciones de la perfusión renal. Además, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios se debieron a la acción farmacológica de candesartán. En cuanto a las dosis terapéuticas de candesartán en el ser humano, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

En estudios preclínicos en ratas normotensas recién nacidas y jóvenes, cardesartán causó una reducción del 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.

Se ha observado fetotoxicidad en las etapas finales de la gestación (ver sección 4.6).

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

No hubo evidencia de carcinogenicidad.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeña un papel crítico en el desarrollo del riñón en el útero. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha demostrado que da lugar a un desarrollo anormal de los riñones en ratones muy jóvenes.

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

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 recibir candesartán (ver sección 4.3).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxipropilcelulosa (E-463)
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Dietilenglicol monoetil éter (Transcutol)
Estearato de magnesio
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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

candesartán cinfa 8 mg, 16 mg y 32 mg comprimidos se suministra en: blísteres transparentes de PVC/ALU con 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 y 300 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

candesartan cinfa 8 mg comprimidos EFG (Nº Reg.:75.656)
candesartan cinfa 16 mg comprimidos EFG (Nº Reg.: 75.655)
candesartan cinfa 32 mg comprimidos EFG (Nº Reg.: 75.657)

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025

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