

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartan Pensa 8 mg comprimidos EFG
Candesartan Pensa 16 mg comprimidos EFG
Candesartan Pensa 32 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Candesartan Pensa 8 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 8 mg de candesartán cilexetilo.
Candesartan Pensa 16 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo.
Candesartan Pensa 32 mg comprimidos: 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

Candesartan Pensa 8 mg son comprimidos de color rosa, biselados, cilíndricos y ranurados, con un diámetro de 6,5 mm.

Candesartan Pensa 16 mg son comprimidos de color rosa, cilíndricos y ranurados, con un diámetro de 7,0 mm.

Candesartan Pensa 32 mg son comprimidos de color rosa, cilíndricos y ranurados, con un diámetro de 9,5 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartan Pensa está indicado en los siguientes casos:

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología en la hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis habitual de mantenimiento de Candesartan Pensa es de 8 mg una vez al día. En la mayoría de los casos, el 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.

Candesartan Pensa puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida a diferentes dosis de Candesartan Pensa tiene un efecto antihipertensivo aditivo. (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)

Ancianos No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con depleción del volumen intravascular

Puede probarse una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, como los pacientes que presentan depleción del volumen intravascular (véase la 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 ($Cl_{\text{creatinina}} < 15$ ml/min) es limitada (véase la 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. Candesartan Pensa está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (véanse las secciones 4.3 y 5.2).

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciados en los pacientes de raza negra que en otros grupos. Por lo tanto, en pacientes de raza negra, posiblemente se requiera con mayor frecuencia ajustar la dosis de Candesartan Pensa y añadir otros tratamientos para controlar la presión arterial, en comparación con otros grupos (véase la 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.

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 Candesartan Pensa 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 Candesartan Pensa en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73m² (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.
- Candesartan Pensa está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 4.3).

Posología en la insuficiencia cardíaca

La dosis inicial recomendada de Candesartan Pensa 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 (véase la 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. Candesartan Pensa se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, diuréticos y digital, o una combinación de estos medicamentos. Candesartan Pensa 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 Candesartan Pensa, 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 ancianos, pacientes con depleción del volumen intravascular o pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Candesartan Pensa 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.

Candesartan Pensa debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos.

La biodisponibilidad de candesartán no se ve influenciada por el efecto de la comida.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (véanse las 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 Candesartan Pensa con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 Candesartan Pensa.

Cuando se utiliza Candesartan Pensa 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 ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$) es limitada. En tales pacientes, la dosis de Candesartan Pensa 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 Candesartan Pensa se recomienda vigilar la creatinina y el potasio séricos. En los ensayos clínicos sobre la insuficiencia cardíaca no se incluyó a pacientes con creatinina sérica $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo a pacientes con insuficiencia renal

Candesartan Pensa no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (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 Candesartan Pensa 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 AT_1 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 Candesartan Pensa deberá ajustarse cuidadosamente mediante el control preciso de la presión arterial.

Estenosis de la arteria renal

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

La evidencia clínica en relación al uso de Candesartan Pensa en pacientes sometidos a un trasplante renal es limitada.

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.

Hipotensión

Durante el tratamiento con Candesartan Pensa 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 niños con una posible depleción del volumen intravascular (ej. pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartan Pensa 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 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 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 Candesartan Pensa en esta población.

Hiperpotasemia

El uso concomitante de Candesartan Pensa 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) puede 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 Candesartan Pensa 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 del potasio (p. ej., espironolactona) y Candesartan Pensa y solo debería hacerse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

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 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 una apoplejía.

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. Candesartan Pensa contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios (raros) de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa/galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo

Los ARA-II no debe utilizarse durante el embarazo. A menos se que 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 (véase las 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

En los estudios clínicos farmacocinéticos se han analizado los compuestos siguientes: hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (a saber, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina y enalapril. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con estos medicamentos.

No se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (p. ej., heparina). Se deben realizar los controles apropiados de los niveles de potasio (véase la 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 Candesartan Pensa 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, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. La combinación deberá utilizarse con precaución,

especialmente en pacientes ancianos. 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).

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).

Las pruebas epidemiológicas sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; 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 se que 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) (véase la 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 (véanse las secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no se dispone de información sobre el uso de Candesartan Pensa 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 Candesartan Pensa pueden producirse mareos ocasionales o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

Tratamiento de la hipertensión

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 acontecimientos adversos 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.

Las frecuencias indicadas en las tablas de la sección 4.8 son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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 No conocida | Náuseas 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 (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). |

Exploraciones complementarias

En general, no se observaron influencias clínicamente importantes de Candesaratan Pensa 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 Candesaratan Pensa. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda vigilar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina.

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 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. $\geq 1/10$) en niños y “frecuentes” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej., $> 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej., $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y “muy raras” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej. $\geq 1/10$) 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 candesartan cilexetilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de experiencias adversas de Candesaratan Pensa en pacientes con insuficiencia cardíaca fue coherente con la farmacología del medicamento y el estado de salud de los pacientes. En el programa clínico CHARM, que comparó el Candesaratan Pensa 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 y alteraciones renales. Estos acontecimientos fueron más comunes 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 espirolactona.

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 mediatínicos | 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 (véase la sección 4.4). |

Exploraciones complementarias

La hiperpotasemia y las alteraciones renales son comunes en pacientes tratados con Candesartan Pensa para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de la creatinina y el potasio séricos (véase la 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 sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. <http://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

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).

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.

Hipertensión

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 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 renal 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 ancianos (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 cuanto al criterio de valoración principal, acontecimientos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente vascular cerebral no mortal e infarto de miocardio no mortal). Se produjeron 26,7 acontecimientos por cada 1000 pacientes-año en el grupo de candesartán frente a 30,0 acontecimientos por cada 1000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo, 0,89; IC del 95%, 0,75 a 1,06; $p = 0,19$).

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 ó 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 ó 16 mg una vez al día. En niños que pesaban > 50 kg, las dosis de candesartán cilexetilo fueron de 4, 16 ó 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 línea base. En el grupo placebo, 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, 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).

Este programa de ensayos doble ciego y controlados con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (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 FEVI \leq 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 \leq 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, el criterio de valoración compuesto 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 este criterio de valoración, 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. El criterio de valoración compuesto 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 este criterio de valoración, 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 estos criterios de valoración compuestos 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, el criterio de valoración compuesto 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 este criterio de valoración, 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. El criterio de valoración compuesto 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 este criterio de valoración, 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 estos criterios de valoración compuestos 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 el criterio de valoración compuesto 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 coherentes 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 recomendaciones terapéuticas.

En pacientes con ICC y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI $\leq 40\%$), 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.

General

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración oral, 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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.

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.

La biodisponibilidad de candesartán no se ve influenciada por el efecto de la comida.

Biotransformación y eliminación

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. 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 aproximadamente 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 con ^{14}C , aproximadamente el 26% se excreta en la orina como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 Candesartan Pensa en los paciente jóvenes y ancianos (véase la sección 4.2).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaron con dosis repetidas aproximadamente en un 50% y un 70%, respectivamente, pero el $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ 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.

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 (véase la sección 4.2). No se dispone de 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 una dosis única de 0,2 mg/kg de suspensión oral. No hubo correlación entre la $C_{m\acute{a}x}$ 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 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 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 sobre los riñones (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, 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.

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

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

No hubo pruebas 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 se puede alterar el desarrollo normal de los riñones. Por lo tanto, los niños menores de 1 año no deben recibir Candesaratan Pensa (ver sección 4.3).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxipropilcelulosa (E463)
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Dietilenglicol monoetil éter (Transcutol)
Estearato de magnesio
Óxido de hierro rojo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Candesartan Pensa 8 mg, 16 mg y 32 mg comprimidos, se suministra en: blísters transparentes de ALU/PVC 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

Pensa Pharma, S.A.
c/ Jorge Comín (médico pediatra), 3
46015 Valencia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Candesartan Pensa 8 mg comprimidos: 75.865
Candesartan Pensa 16 mg comprimidos: 75.866
Candesartan Pensa 32 mg comprimidos: 75.867

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

Abril de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018