

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán Aurovitas Spain 4 mg comprimidos EFG

Candesartán Aurovitas Spain 8 mg comprimidos EFG

Candesartán Aurovitas Spain 16 mg comprimidos EFG

Candesartán Aurovitas Spain 32 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 4 mg de candesartán cilexetilo.

Cada comprimido contiene 8 mg de candesartán cilexetilo.

Cada comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo.

Cada comprimido contiene 32 mg de candesartán cilexetilo.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de 4 mg contiene 133,80 mg de lactosa monohidrato

Cada comprimido de 8 mg contiene 129,80 mg de lactosa monohidrato

Cada comprimido de 16 mg contiene 121,80 mg de lactosa monohidrato

Cada comprimido de 32 mg contiene 243,60 mg de lactosa monohidrato

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos de Candesartán Aurovitas Spain 4 mg son blancos, biconvexos, de 8 x 3 mm, con una ranura en una de sus caras y el grabado C4 en esa misma cara.

Los comprimidos de Candesartán Aurovitas Spain 8 mg son blancos, biconvexos, de 8 x 3 mm, con una ranura en una de sus caras y el grabado C8 en esa misma cara.

Los comprimidos de Candesartán Aurovitas Spain 16 mg son blancos, biconvexos, de 8 x 3 mm, con una ranura en una de sus caras y el grabado C16 en esa misma cara.

Los comprimidos de Candesartán Aurovitas Spain 32 mg son blancos, biconvexos, de 10,5 x 3,6 mm, con una ranura en una de sus caras y el grabado C32 en esa misma cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán está indicado para:

- Tratamiento de la hipertensión primaria en adultos.
- Tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de 6 a <18 años.

Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardiaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$) cuando no se toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o como terapia adicional a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo,

cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología en Hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis habitual de mantenimiento de candesartán es de 8 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza en 4 semanas. En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. El tratamiento debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial.

Candesartán también puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos (ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). La adición de hidroclorotiazida ha mostrado tener un efecto antihipertensivo aditivo con diferentes dosis de candesartán.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con reducción del volumen intravascular

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de raza negra

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

Población Pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a <18 años:

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

- En pacientes que pesan < 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- En pacientes que pesan \geq 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente, la dosis se puede aumentar a 8 mg una vez al día, y después a 16 mg una vez al día si fuera necesario (ver sección 5.1).

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

El efecto antihipertensivo se alcanza mayoritariamente en 4 semanas.

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p.ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse

bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja que la dosis inicial general antes mencionada (ver sección 4.4).

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 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 eficacia en niños de 1 a <6 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1 pero no se puede hacer una recomendación sobre la posología.
- Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 4.3).

Posología en Insuficiencia Cardíaca

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

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

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de candesartán en niños de 0 a 18 años en 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 alimento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de candesartán.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Niños menores de 1 año (ver sección 5.3).

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

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

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

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina en insuficiencia 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 ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT_1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por consiguiente, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o unilateral en casos de riñón único.

Trasplantedos renales

La evidencia clínica con respecto a la administración de candesartán a pacientes sometidos a trasplante renal es limitada.

Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardiaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede ocurrir en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular tales como aquellos que reciben altas dosis de diuréticos. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

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

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

Hiperaldosteronismo primario

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

Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán con 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, cotrimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol) puede dar lugar a incrementos del potasio sérico en pacientes hipertensos.

Se debe llevar a cabo un seguimiento del potasio si fuera oportuno.

En pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda el control periódico del potasio sérico. No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (p.ej. espironolactona) y candesartán, y solamente debe considerarse tras una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

General

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

El efecto antihipertensivo de candesartán puede ser aumentado por otros medicamentos con propiedades hipotensoras, tanto si han sido prescritos como antihipertensivos como si han sido prescritos para otras indicaciones.

Embarazo

No se debe comenzar el tratamiento con ARAII durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil establecido de seguridad para su uso en el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, el tratamiento con ARAII debe interrumpirse inmediatamente, y si fuera apropiado, debe comenzar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

La posibilidad de embarazo en pacientes postmenarquia debe evaluarse con regularidad. Debe darse información apropiada y/o emprender acciones para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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.

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal

Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1,73m² (ver sección 4.2).

En niños que tengan una posible reducción del volumen intravascular (p. ej. pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y debe considerarse la administración de una dosis inicial más baja (ver sección 4.2).

Advertencias 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (p.ej. heparina) pueden aumentar los niveles de potasio. Se debe llevar a cabo una monitorización del potasio si fuera oportuno (ver sección 4.4).

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

Cuando se administran simultáneamente ARAII con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/día) y AINEs no selectivos), se puede atenuar el efecto antihipertensivo.

Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARAII y AINEs puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos previos de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de

acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (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 ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de ARAII está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Al no existir datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARAII, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

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

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Tratamiento de la Hipertensión

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

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

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

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

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

Resultados analíticos

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

Población pediátrica

Se hizo un seguimiento de la seguridad de candesartán cilexetilo en 255 niños y adolescentes hipertensos, con edades comprendidas entre los 6 y < 18 años de edad, en un ensayo clínico de eficacia de 4 semanas y en un ensayo abierto de 1 año (ver sección 5.1).

En casi todas las clases de órganos del sistema, la frecuencia de reacciones adversas en niños está incluida 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 tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas es mayor en niños y adolescentes, especialmente en:

- Cefalea, mareo e infección del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (es decir, $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- La tos es “muy frecuente” (es decir, $\geq 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- La erupción es “frecuente” (es decir, $\geq 1/100$ 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 y pirexia son “frecuentes” (es decir, $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y el dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (es decir, $\geq 1/10$) en niños; pero ninguna de ellas se ha notificado en adultos. Sin embargo, son enfermedades temporales y generalizadas en la infancia.

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

Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca

El perfil de acontecimientos adversos de candesartán en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca fue consistente con la farmacología del fármaco y el estado de salud del paciente. En el programa clínico CHARM, en el que se comparó candesartán en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) frente a placebo (n=3.796), el 21,0% del grupo de candesartán cilexetilo y el 16,1% del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal.

Estos acontecimientos fueron más comunes en pacientes mayores de 70 años de edad, diabéticos, o sujetos que recibieron otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular un inhibidor de la ECA y/o espironolactona.

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

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacción adversa |
|--|------------------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy raras | Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Hiperpotasemia |
| | Muy raras | Hiponatremia |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy raras | Mareo, cefalea |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy raras | Tos |
| Trastornos gastrointestinales | Muy raras | Náuseas |
| | Frecuencia no conocida | Diarrea |
| Trastornos hepatobiliares | Muy raras | Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy raras | Angioedema, erupción, urticaria, prurito |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy raras | Dolor de espalda, artralgia, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Insuficiencia renal, incluyendo fallo renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4) |

Resultados analíticos

La hiperpotasemia y la insuficiencia renal son frecuentes en pacientes tratados con candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de la creatinina y 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Considerando su actividad farmacológica, la manifestación principal más probable de una sobredosis es hipotensión sintomática y mareo. En informes de casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetilo), la recuperación del paciente adulto se produjo sin incidencias.

Tratamiento

Si se produjese una hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente se colocará en posición supina con las piernas elevadas. Si todo esto no fuera suficiente, la volemia se debe aumentar mediante la perfusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Si las medidas antes mencionadas no son suficientes, pueden administrarse fármacos simpaticomiméticos. Candesartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema de renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Interviene también en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los efectos fisiológicos principales de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de sales y agua 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 oral. Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción a través del tracto gastrointestinal. Candesartán es un ARAII, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.

Candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No se produce efecto en la ECA ni potenciación de la bradiquinina o sustancia P. En ensayos clínicos controlados que comparan candesartán con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en pacientes que recibieron candesartán cilexetilo. Candesartán no se une o bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos considerados importantes en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) causa un aumento relacionado con la dosis de los niveles plasmáticos de renina, de los niveles de angiotensina I y angiotensina II y un descenso de la concentración plasmática de aldosterona.

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.

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión

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

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

Cuando candesartán cilexetilo se utiliza junto con hidroclorotiazida, la reducción en la presión sanguínea es aditiva. Cuando se combina candesartán cilexetilo con amlodipino o felodipino también se ha visto un efecto antihipertensivo aumentado.

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

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

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

Hipertensión en población pediátrica

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

En niños de 1 a <6 años, 93 pacientes, el 74% de los cuales tenía enfermedad renal, fueron aleatorizados para recibir una dosis oral de suspensión de candesartán de 0,05, 0,20 o 0,40 mg/kg una vez al día. El método primario de análisis fue la bajada en la presión arterial sistólica (PAS) en función de la dosis. La PAS y la presión arterial diastólica (PAD) disminuyeron de 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg desde el estado basal con las tres dosis de candesartán. Sin embargo, al no haber grupo placebo, la verdadera magnitud del efecto sobre 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, fueron aleatorizados 240 pacientes para recibir placebo o dosis bajas, medias o altas de candesartán en una tasa de 1:2:2:2. En niños que pesaban < 50 kg, las dosis de candesartán fueron 2, 8 o 16 mg una vez al día. En niños que pesaban > 50 kg, las dosis de candesartán fueron 4, 16 o 32 mg una vez al día. Candesartán en dosis agrupadas redujo la PASSE en 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) y la PADSE ($P=0,0029$) en 6.6 mmHg, desde el estado basal. En el grupo placebo también hubo una reducción de 3,7 mmHg en la PASSE ($p=0,0074$) y 1,80 mmHg en la PADSE ($p=0,0992$) desde el estado basal. A pesar del gran efecto del placebo, todas las dosis individuales de candesartán (y todas las dosis agrupadas) fueron significativamente superiores a placebo. Se alcanzó la respuesta máxima en la reducción de la presión arterial en niños por debajo y por encima de 50 kg con dosis de 8 mg y 16 mg, respectivamente, y el efecto se estabilizó a partir de ese punto.

De los reclutados, el 47% eran pacientes de raza negra y el 29% eran mujeres; edad media +/- SD era 12,9 +/- 2,6 años. En niños de 6 a < 17 años hubo una tendencia de un menor efecto en la presión arterial en los 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 de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda tal y como se muestra en el programa de ensayos “Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity” (CHARM).

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

durante una media de 37,7 meses. Tras 6 meses de tratamiento, el 63% de los pacientes todavía tratados con candesartán cilexetilo (89%) estaban recibiendo la dosis diana de 32 mg.

En CHARM-Alternativo, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente con candesartán en comparación con placebo, razón de riesgos (HR) 0,77, IC del 95%: 0,67-0,89, $p < 0,001$). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 23%. De los pacientes tratados con candesartán, el 33,0% (IC del 95%: 30,1 a 36,0), y de los pacientes tratados con placebo, el 40% (IC del 95%: 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta del 7,0% (IC del 95%: 11,2 a 2,8). Fue preciso tratar a catorce pacientes durante todo el estudio para prevenir la muerte de un paciente por evento cardiovascular o la hospitalización por insuficiencia cardiaca. La variable combinada de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC se redujo también significativamente con candesartán (HR 0,80, IC del 95% 0,70 a 0,92, $p = 0,001$).

De los pacientes tratados con candesartán, el 36,6% (IC del 95%: 33,7 a 39,7), y de los pacientes tratados con placebo, el 42,7% (IC del 95%: 39,6 a 45,8) experimentaron esta variable, diferencia absoluta del 6,0% (IC del 95%: 10,3 a 1,8). Tanto la mortalidad como la morbilidad (hospitalización por ICC), componentes de estas variables combinadas, contribuyeron al efecto favorable de candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetilo produjo una mejora de la clase funcional de la NYHA ($p = 0,008$).

En CHARM-Añadido, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC, se redujo significativamente con candesartán en comparación con placebo (HR 0,85, IC del 95%: 0,75 a 0,96, $p = 0,011$). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 15%. De los pacientes tratados con candesartán, el 37,9% (IC del 95%: 35,2 a 40,6), y de los pacientes tratados con placebo, el 42,3% (IC del 95%: 39,6 a 45,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta del 4,4% (IC del 95%: 8,2 a 0,6). Fue preciso tratar a veintitrés pacientes durante todo el estudio para prevenir la muerte de un paciente por evento cardiovascular o la hospitalización por insuficiencia cardiaca. El criterio de valoración conjunto de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC se redujo también significativamente con candesartán (HR 0,87, IC del 95%: 0,78 a 0,98, $p = 0,021$). De los pacientes tratados con candesartán, el 42,2% (IC del 95%: 39,5 a 45,0), y de los pacientes tratados con placebo, el 46,1% (IC del 95%: 43,4 a 48,9) experimentaron esta variable, diferencia absoluta del 3,9% (IC del 95%: 7,8 a 0,1). Tanto la mortalidad como la morbilidad, componentes de estas variables combinadas, contribuyeron a los efectos favorables de candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetilo produjo una mejora de la clase funcional de la NYHA ($p = 0,020$).

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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración oral, candesartán cilexetilo se convierte en la sustancia activa candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es de aproximadamente un 40% después de la administración de una solución oral de candesartán cilexetilo. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos en

comparación con la misma solución oral es aproximadamente del 34%, con muy poca variabilidad. La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es, por lo tanto, del 14%. La concentración sérica máxima media (C_{max}) se alcanza a las 3-4 horas después de la toma del comprimido. No se observaron diferencias en la farmacocinética relacionadas con el sexo. El área bajo la curva de la concentración sérica frente al tiempo (AUC) del candesartán no se afecta significativamente por la comida.

Candesartán se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas (más de un 99%). El volumen aparente de distribución de candesartán es de 0,1 l/kg.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de candesartán.

Biotransformación y eliminación

Candesartán se elimina principalmente inalterado en la orina y bilis y en una pequeña proporción se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no muestran que exista un efecto sobre el CYP2C9 ni CYP3A4. Basado en datos *in vitro*, no se esperaría que se produzca interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo es dependiente de las isoenzimas de citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La semivida terminal de candesartán es de aproximadamente 9 horas. No se produce acumulación tras dosis múltiples.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

En comparación con sujetos jóvenes, en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) se produce un incremento en la C_{max} y la AUC de candesartán de aproximadamente el 50% y el 80%, respectivamente. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de acontecimientos adversos son similares después de administrar una dosis de candesartán en pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

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

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

Población pediátrica

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

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

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

con la C_{max} ($p=0,012$) y el AUC ($p=0,011$). No se han recogido datos sobre el aclaramiento; por lo tanto, se desconoce la posible correlación entre aclaramiento y peso/edad en esta población.

Los niños >6 años de edad tuvieron una exposición similar a la de los adultos tratados con la misma dosis.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de toxicidad sistémica o de órganos diana anormales con dosis clínicamente relevantes. En los estudios de seguridad preclínicos candesartán tuvo efectos sobre los riñones y sobre parámetros de eritrocitos a altas dosis en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán causó una reducción de los parámetros de eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Candesartán indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, causando alteraciones de la perfusión renal. Por consiguiente, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de células yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios fueron causados por la acción farmacológica de candesartán. Con dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

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

Los datos de los ensayos de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que candesartán no ejercerá actividades mutagénicas o clastogénicas en condiciones de uso clínico.

No hubo evidencia de carcinogenicidad.

En estudios preclínicos en ratas normotensas neonatales y jóvenes, candesartán produjo una reducción en el peso corporal y en el peso del corazón. Al igual que en animales adultos, estos efectos se consideran resultado de la acción farmacológica de candesartán. A la dosis más baja de 10 mg/kg, la exposición a 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 aquellos encontrados en niños de 6 a <17 años que recibieron candesartán a una dosis de 16 mg. Como en estos estudios no se identificó un nivel de efecto no observable, el margen de seguridad de los efectos sobre el peso del corazón y la relevancia clínica del hallazgo se desconoce.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel crítico en el desarrollo del riñón dentro del útero. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha mostrado conducir a un desarrollo anormal del riñón en ratones muy jóvenes. La administración de fármacos que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede alterar el desarrollo renal normal. Por tanto, los niños menores de 1 año no deben ser tratados con candesartán (ver sección 4.3).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio
Trietil citrato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC-PVDC/Alu.

Tamaños de envase: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

Tel: 91 630 86 45

Fax: 91 630 26 64

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Candesartán Aurovitas Spain 4 mg comprimidos EFG: 74.217

Candesartán Aurovitas Spain 8 mg comprimidos EFG: 74.218

Candesartán Aurovitas Spain 16 mg comprimidos EFG: 74.219

Candesartán Aurovitas Spain 32 mg comprimidos EFG: 74.234

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

Fecha de la primera autorización: 20/01/2012

Fecha de la última renovación: 05/02/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018