

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán ratiomed 4 mg comprimidos EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 4 mg de candesartán (como candesartán cilexetilo.)

Excipiente con efecto conocido:

Contiene 42,20 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco o casi blancos, forma capsular, ranurados en ambas caras. Una de las caras de los comprimidos está grabada con “C/4” y la otra cara está grabada con “4/C”. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán ratiomed está indicado en:

- Tratamiento de hipertensión esencial en adultos.
- Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$ ) 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 los mineralocorticoides (ver secciones 4.2, 4.4., 4.5 y 5.1).
- Tratamiento de la hipertensión esencial en niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología en hipertensión

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

##### *Población anciana*

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

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

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

#### *Pacientes con la función renal alterada*

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

#### *Pacientes con la función hepática alterada*

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

#### *Pacientes de raza negra*

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

### **Población pediátrica**

#### *Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años*

La dosis inicial recomendada es 4 mg una vez al día

- Para pacientes que pesen  $< 50$  kg: En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- Para pacientes que pesen  $\geq 50$  kg: En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 8 mg una vez al día y luego hasta 16 mg una vez al día si es necesario (ver sección 5.1).

Dosis superiores a 32 mg no se han estudiado en población pediátrica.

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

Para niños con posible depleción del volumen intravascular (p.e., pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal) el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y se debe considerar comenzar con una dosis menor que con la dosis inicial general anterior (ver sección 4.4).

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

#### *Población pediátrica de raza negra*

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

#### *Niños menores de 1 año a menos de 6 años*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 1 año a menos de 6 años.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1 pero no puede hacerse recomendación posológica.

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 dosis hasta 32 mg una vez al día (dosis máxima) o hasta la dosis máxima tolerada, debe realizarse doblando la

dosis a intervalos de al menos 2 semanas (ver sección 4.4). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe comprender la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y del potasio en suero. Candesartán puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, betabloqueantes, diuréticos y digitálicos 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*

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

#### *Población pediátrica*

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

### **Forma de administración**

Vía oral.

Candesartán ratiomed se tomará una vez al día con o sin comida.

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1..

Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Niños menores de 1 año de edad (ver sección 5.3).

El uso concomitante de Candesartán ratiomed con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 sea administrado a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio sérico y de creatinina. Se dispone de una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal ( $Cl_{\text{creatinina}} < 15$  ml/min). En estos pacientes candesartán debe ser cuidadosamente ajustado con una minuciosa monitorización de la presión arterial.

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

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

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza Candesartán ratiomed en

combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

### Hemodiálisis

Durante la diálisis la presión arterial puede ser especialmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, debe ajustarse cuidadosamente la dosis de candesartán mediante una monitorización minuciosa de la presión arterial en pacientes sometidos a hemodiálisis.

### Estenosis de la arteria renal

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

### Trasplantados renales

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

### Hipotensión

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular; en aquellos pacientes que reciben dosis altas de diuréticos. Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

### Anestesia y cirugía

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

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

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

### Hiperaldosteronismo primario

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

### Hiperpotasemia

El uso concomitante de candesartán y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan causar un aumento de los niveles de potasio (como la heparina) pueden dar lugar a un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deberá monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

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

### *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 debe 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.

### General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros fármacos 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 del candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

### Embarazo

El tratamiento con ARAII, no debe iniciarse durante el embarazo. A menos que la terapia continua con ARAII se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con ARAII, deberá interrumpirse inmediatamente, y, en su caso, debe iniciarse una terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6).

### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### *Población pediátrica, incluyendo pacientes con insuficiencia renal*

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

Para niños con posible depleción del volumen intravascular (p.e., pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con insuficiencia renal) el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y se debe considerar comenzar con una dosis menor (ver sección 4.2).

En las pacientes post-menarquia se debe evaluar la posibilidad de embarazo de forma periódica.

Debe facilitarse información apropiada y/o tomar acciones para evitar el riesgo de exposición durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

Los compuestos que se han evaluado durante los estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, (etinilestradiol/levonorgestrel),

glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con otros medicamentos

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

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

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

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

Los datos de los estudios clínicos ha 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 interacción 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 ARA II 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 los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente, sin embargo no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo con inhibidores del receptor de angiotensina II (ARAI), pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con ARAII se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con ARAII, deberá interrumpirse inmediatamente, y, en su caso, debe iniciarse la terapia alternativa.

Se conoce que la exposición a la terapia con ARAII durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a ARAII se

ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños cuyas madres hayan tomado ARAII deberán ser cuidadosamente observados por el riesgo de hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Lactancia

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de candesartán durante la lactancia, no se recomienda candesartán y son preferibles los tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos, especialmente durante el cuidado del recién nacido o prematuro.

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Tratamiento de la hipertensión

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

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

Abajo se presentan las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a lo siguiente: 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

#### *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: Hipertpotasemia, 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 enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy raras:           Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Muy raras:           Dolor de espalda, artralgia, mialgia

#### *Trastornos renales y urinarios*

Muy raras:           Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4)

#### *Resultados analíticos*

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

#### Población pediátrica

La seguridad de candesartán cilexetilo se controló en 255 niños y adolescentes hipertensos, de 6 a menos de 18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y un estudio abierto de 1 año (ver sección 5.1). En casi todas las clasificaciones por órganos y sistemas la frecuencia de reacciones adversas en niños está dentro del rango frecuentes/ poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y la severidad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver arriba), la frecuencia de todas las reacciones adversas es mayor en niños y adolescentes, particularmente:

- Cefalea, mareos 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.
- Tos es “muy frecuente” (es decir,  $\geq 1/10$ ) en niños y “muy rara” ( $< 1/10.000$ ) en adultos.
- Erupción cutánea 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, 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 no se han notificado en adultos. Sin embargo estos son enfermedades temporales y generalizadas de la infancia.
- Diarrea: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

El perfil global de seguridad para candesartán cilexetilo en población pediátrica no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

#### *Tratamiento de la insuficiencia cardíaca*

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



hipertensión e insuficiencia renal. Estos acontecimientos fueron más frecuentes en pacientes con edades superiores a 70 años, en pacientes diabéticos o en sujetos que habían recibido otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular un inhibidor de la ECA y/o espironolactona.

Abajo se presentan las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización.

#### *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 gastrointestinales*

Muy raras: náuseas

Frecuencia no conocida: diarrea

#### *Trastornos hepatobiliares*

Muy raras: Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy raras: Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Muy raras: Dolor de espalda, artralgia, mialgia

#### *Trastornos renales y urinarios*

Frecuentes: Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4).

#### *Resultados analíticos*

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9. Sobredosis**

### *Síntomas*

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

### *Tratamiento*

Si se produjese una hipotensión sintomática, deberá instaurarse un tratamiento sintomático y monitorizar las constantes vitales. El paciente se colocará en posición supina con las piernas elevadas.

Si todo esto no fuera suficiente, deberá aumentarse el volumen plasmático mediante la infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Si las medidas anteriormente mencionadas no resultan suficientes, pueden administrarse medicamentos simpaticomiméticos.

Candesartán no se elimina por hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema de renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Interviene también en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, la estimulación de la producción de aldosterona, la regulación de la homeostasis de sales y agua y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor de tipo 1 (AT1).

Candesartán cilexetilo es un profármaco adecuado para uso oral. Se convierte rápidamente en el principio activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción a través del tracto gastrointestinal. El candesartán es un ARA-II, selectivo para los receptores AT1, a los que se une fuertemente y de los que se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.

El candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No se produce efecto en la ECA, ni potenciación de la bradiquinina o sustancia P. En ensayos clínicos controlados que comparan candesartán con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue inferior en pacientes que recibían candesartán cilexetilo. El candesartán no se unió o bloqueó otros receptores hormonales o canales iónicos considerados importantes en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (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.

### *Hipertensión*

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

Después de la administración de una dosis única de candesartán cilexetilo, el inicio del efecto antihipertensivo tiene lugar generalmente durante las primeras 2 horas. Con un tratamiento continuo, la mayor reducción en la presión sanguínea con cualquier dosis se alcanza generalmente dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Según un metanálisis, el efecto adicional medio de un aumento de dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día fue pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes cabe esperar un efecto superior a la media.

Candesartán cilexetilo una vez al día proporciona una reducción eficaz y constante de la presión durante 24 horas, con una escasa diferencia entre los efectos pico y valle durante el intervalo de dosificación. Se ha comparado el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán en dos estudios aleatorizados, doble ciego, en un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con candesartán cilexetilo 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con losartán potásico 100 mg una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

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

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

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

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

#### *Insuficiencia cardíaca*

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

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

En CHARM-Alternativo, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC, disminuyó significativamente con candesartán en comparación con placebo hazard ratio (HR) 0,77 (IC 95%: 0,67 a 0,89,  $p < 0,001$ ). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 23%. El 33,0% (IC 95%: 30,1 a 36,0) de los pacientes tratados con candesartán y el 40,0% (IC 95%: 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 7,0% (IC 95%: 11,2 a 2,8). Fue preciso tratar a catorce pacientes durante todo el estudio para prevenir la muerte de un paciente por evento cardiovascular o la hospitalización por insuficiencia cardíaca. La variable combinada de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC se redujo también significativamente con candesartán HR 0,80 (IC 95%: 0,70 a 0,92,  $p = 0,001$ ). El 36,6% (IC 95%: 33,7 a 39,7) de los pacientes tratados con candesartán y el 42,7%

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

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

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

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

Los efectos beneficiosos de candesartán fueron constantes independientemente de la edad, sexo y medicación concomitante. Candesartán fue también efectivo en pacientes que recibían betabloqueantes 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.

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.

### *Población pediátrica - hipertensión*

El efecto antihipertensivo de candesartán fue evaluado en niños hipertensos de 1 a menos de 6 años y de 6 a menos de 17 años en dos ensayos aleatorizados, doble-ciego multicéntrico, de 4 semanas de duración, búsqueda de dosis.

En niños de 1 a menos de 6 años, 93 pacientes, 74% de los cuales tenían enfermedad renal, fueron aleatorizados para recibir una dosis oral de candesartán cilexetilo suspensión 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) en función de la dosis. La PAS y la presión arterial diastólica (PAD) se redujo 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg desde la línea base en las tres dosis de candesartán cilexetilo. Sin embargo, ya que no hubo grupo placebo, la verdadera magnitud del efecto sobre la presión arterial sigue siendo incierta, lo que dificulta una evaluación concluyente sobre el balance beneficio-riesgo en este grupo de edad.

En niños de 6 a menos de 17 años, 240 pacientes fueron aleatorizados a recibir o placebo o dosis bajas, medias o altas de candesartán cilexetilo en una proporción de 1:2:2:2. Para niños con peso <50 kg, las dosis de candesartán cilexetilo fueron 2, 8 ó 16 mg una vez al día. En niños con peso >50 kg, las dosis de candesartán cilexetilo fueron 4, 16 ó 32 mg una vez al día. Candesartán a dosis agrupadas redujo PASSe en 10,2 mmHg ( $P<0,0001$ ) y PADSe ( $P=0,0029$ ) en 6,56 mmHg, desde la línea base. En el grupo placebo, hubo además una reducción de 3,7 mmHg en PADSe ( $p=0,0074$ ) y 1,80 mmHg para PADSe ( $p=0,0992$ ) desde la línea base. A pesar del gran efecto placebo, todas las dosis individuales de candesartán (y todas las dosis agrupadas) fueron significativamente superiores al placebo. La máxima respuesta en la reducción de la presión sanguínea en niños menores y mayores de 50 kg fue alcanzada con dosis de 8 mg y 16 mg respectivamente y el efecto se estabilizó después de ese punto.

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *Absorción y distribución*

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

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

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

### *Biotransformación y eliminación*

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

El aclaramiento plasmático total es de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán se produce por filtración glomerular y por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado radiactivamente con C14, 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.

### *Poblaciones especiales*

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

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la C<sub>max</sub> y AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, pero la t<sub>1/2</sub> no varió, en comparación con los pacientes con función renal normal. Los correspondientes cambios en pacientes con insuficiencia renal grave eran aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La t<sub>1/2</sub> terminal de candesartán era aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave.

El AUC de candesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis era similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave.

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

### *Población pediátrica*

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

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

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

Niños mayores de 6 años de edad tuvieron una exposición similar a los adultos, dada la misma dosis.

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

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

No hubo evidencias de carcinogenicidad.

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz pregelatinizado  
Povidona K-30  
Carmelosa cálcica  
Celulosa microcristalina (E460)  
Lactosa monohidrato  
Estearato magnésico  
L-Leucina

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

Blister OPA/Aluminio/PVC-PVC/PVAC/Aluminio

12 meses.

Blister OPA/Aluminio/PE con agente desecante/PE-PE/Aluminio:

2 años.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Blister OPA/Aluminio/PVC-PVC/PVAC/Aluminio

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Blister OPA/Aluminio/PE con agente desecante/PE-PE/Aluminio:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister OPA/Aluminio/PVC-PVC/PVAC/Aluminio o Blister OPA/Aluminio/PE con agente desecante/PE-PE/Aluminio:

Envases: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 blister unidosis (envase hospitalario), 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 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 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**

ratiopharm España, S.A.

C/ Anabel segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta.

28108 Alcobendas. Madrid

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

Candesartán ratiomed 4 mg comprimidos EFG, nº registro: 75.348

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

Septiembre de 2011

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

Abril 2018