

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán Sandoz 4 mg comprimidos EFG  
Candesartán Sandoz 8 mg comprimidos EFG  
Candesartán Sandoz 16 mg comprimidos EFG  
Candesartán Sandoz 32 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Candestartán Sandoz 4 mg comprimidos EFG**

Cada comprimido contiene 4 mg de candesartán cilexetilo.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 70,24 mg de lactosa (como monohidrato) y hasta 0,003 mg (0,0001 mmol) de sodio.

#### **Candestartán Sandoz 8 mg comprimidos EFG**

Cada comprimido contiene 8 mg de candesartán cilexetilo.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 66,09 mg de lactosa (como monohidrato) y hasta 0,003 mg (0,0001 mmol) de sodio.

#### **Candestartán Sandoz 16 mg comprimidos EFG**

Cada comprimido contiene 16 mg de candesartán cilexetilo.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 132,18 mg de lactosa (como monohidrato) y hasta 0,006 mg (0,0003 mmol) de sodio.

#### **Candestartán Sandoz 32 mg comprimidos EFG**

Cada comprimido contiene 32 mg de candesartán cilexetilo.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 264,35 mg de lactosa (como monohidrato) y hasta 0,012 mg (0,0005 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de 4 mg: Comprimido blanco, redondo, biconvexo, marcado con 4 en una cara y una ranura en la otra.

Comprimidos de 8 mg: Comprimido rosa moteado, redondo, biconvexo, marcado con 8 en una cara y una ranura en la otra.

Comprimidos de 16 mg: Comprimido rosa moteado, redondo, biconvexo, marcado con 16 en una cara y una ranura en la otra.

Comprimidos de 32 mg: Comprimido rosa moteado, redondo, biconvexo, marcado con 32 en una cara y una ranura en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Candesartán Sandoz está indicado en:

- Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos
- Tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de 6 a <18 años de edad.
- 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 (ECA), o como terapia adicional a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver secciones 4.2, 4.4., 4.5 y 5.1).

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

#### **Posología en hipertensión**

La dosis inicial recomendada y la dosis habitual de mantenimiento de Candesartán Sandoz 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 se puede aumentar a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. El tratamiento se debe ajustar de acuerdo a la respuesta de la presión arterial.

Candesartán Sandoz se puede administrar junto 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 Sandoz.

#### ***Pacientes de edad avanzada***

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

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

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

#### ***Insuficiencia renal***

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 experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl creatinina < 15 ml/min) (ver sección 4.4)

#### ***Insuficiencia hepática***

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 Sandoz 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 menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Por tanto, 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 recomendada inicial 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 dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

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 Sandoz 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/1,73 m<sup>2</sup> (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 Sandoz está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección 4.3).

### **Posología en insuficiencia cardíaca**

La dosis inicial habitualmente recomendada de Candesartán Sandoz es de 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 pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y el potasio séricos.

Candesartán Sandoz se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca, incluyendo inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos. Candesartán Sandoz se puede administrar de forma conjunta con inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores mineralocorticoides. No se recomienda la combinación de un IECA, un diurético ahorrador de potasio y Candesartán Sandoz, y solamente se debe considerar tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

### ***Poblaciones especiales de pacientes***

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

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán Sandoz en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

### **Forma de administración**

Vía oral.

Candesartánse tomará una vez al día con o sin comida. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- El uso concomitante de candesartán con los medicamentos que contienen 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).
- Niños por debajo de 1 año de edad (ver sección 5.3).

### **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 sensibles tratados con candesartán.

Cuando candesartán se administre a pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda la realización de controles periódicos de los niveles de potasio y de creatinina séricos. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Cl 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 la función renal alterada. Durante el ajuste de la dosis de candesartán, se recomienda realizar de controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina. En los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca no se incluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica >265 µmol/l (>3 mg/dl).

### ***Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA 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 emplea candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.8). Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y 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.

### ***Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)***

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, 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). Como 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 deberá llevarse 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.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante 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***

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único.

### ***Trasplantados renales***

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

### ***Hipotensión***

En pacientes con insuficiencia cardíaca puede producirse hipotensión durante el tratamiento con candesartán. También puede producirse en pacientes hipertensos con una reducción del volumen intravascular, por ejemplo, en aquellos que reciben altas dosis 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 con estenosis aórtica o de la válvula mitral hemodinámicamente importante, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

### ***Hiperaldosteronismo primario***

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

### ***Hiperpotasemia***

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

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán puede producirse hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización regular del potasio sérico.

No se recomienda la combinación de candesartán con inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona) y candesartán, y sólo debe considerarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales.

### ***General***

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

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

### ***Embarazo***

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

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

### ***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/1,73 m<sup>2</sup> (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 especiales respecto a los 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 1mmol de sodio (23mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

Los compuestos que han sido investigados en los estudios clínicos farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas para estos medicamentos.

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

#### *Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o aliskirén*

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 las secciones 4.3, 4.4. y 5.1.).

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 la combinación se considera necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II de forma concomitante con 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 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.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No se recomienda el uso de ARA-II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARA-II durante el segundo y tercer trimestre de 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 del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento en el riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que dispongan de un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA-II durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipopotasemia) (ver sección 5.3).

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

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

### Lactancia

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

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

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

## 4.8. Reacciones adversas

### **Tratamiento de la hipertensión arterial**

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



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

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

Las frecuencias utilizadas en las tablas que aparecen a lo largo de la sección 4.8 son:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/100$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
	Frecuencia no conocida	Diarrea
Trastornos hepato biliarios	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	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (ver sección 4.4)

#### *Resultados analíticos*

En general, no se ha observado que candesartán cilexetilo produzca alteraciones clínicamente importantes de los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en la hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando

candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

### Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de candesartán cilexetilo en 225 niños hipertensos y adolescentes, con edades de 6 a <18 años, durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año (ver sección 5.1). En casi todas las diferentes clasificaciones por órganos y sistemas, la frecuencia de las reacciones adversas en niños está en el rango de frecuentes/poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más elevadas en niños y adolescentes, particularmente en:

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej.  $\geq 1/10$ ) en niños y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en adultos.
- Tos es “muy frecuente” (ej.,  $> 1/10$ ) en niños y muy rara ( $< 1/10.000$ ) en adultos
- Prurito es “frecuente” (ej.,  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en niños y “muy rara” ( $< 1/10.000$ ) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) en niños y muy raras ( $< 1/10.000$ ) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis, fiebre son “frecuentes” (ej.  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (ej.  $\geq 1/10$ ) en niños pero no se han notificado en adultos. Sin embargo, éstos son temporales y enfermedades generalizadas en la infancia.

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

### **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca**

El perfil de reacciones adversas de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia cardíaca es coherente con la farmacología del medicamento y el estado del paciente. En el programa de ensayos clínicos CHARM, en el que se comparó candesartán cilexetilo 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 que se observaron con mayor frecuencia fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que recibían otros medicamentos que afectaban al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

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

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
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	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4)

#### *Resultados analíticos:*

Hiperpotasemia y alteración 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 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>.

#### Población pediátrica

### **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas*

Considerando su actividad farmacológica, la manifestación más probable de una sobredosis es hipotensión sintomática y mareo. En notificaciones individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetilo), la recuperación del paciente no fue 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 perfusión, por ejemplo, de solución salina isotónica. Si las medidas antes mencionadas no son suficientes, pueden administrarse medicamentos simpaticomiméticos.

Candesartán cilexetilo 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 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. 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 comparaban candesartán cilexetilo 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.

#### Eficacia clínica y seguridad

### Hipertensión

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

Después de la administración de una dosis única de candesartán cilexetilo, el inicio del efecto antihipertensivo tiene lugar generalmente durante las primeras 2 horas. Con un tratamiento continuo, la mayor reducción en la presión sanguínea con cualquier dosis se alcanza generalmente dentro de las cuatro 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 al medio. Candesartán cilexetilo una vez al día proporciona una reducción eficaz y constante de la presión arterial 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 32 mg de candesartán cilexetilo una vez al día y

de 10,0/8,7 mmHg con 100 mg de losartán potásico 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 arterial es aditiva. También se ha observado un aumento del efecto antihipertensivo cuando candesartán cilexetilo se administra junto 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 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 bien aumenta la velocidad de filtración glomerular mientras que se reduce la resistencia vascular y la fracción de filtración. En un estudio clínico de 3 meses de duración 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 la progresión de la nefropatía diabética.

Los efectos de candesartán cilexetilo a la dosis 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 de edad avanzada (con edades comprendidas entre 70 y 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 cilexetilo 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,  $p = 0,19$ ).

#### *Bloqueo dual del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)*

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy 15 in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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**

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.

### **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 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 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, disminuyó significativamente con candesartán en comparación con placebo (hazard ratio (HR) 0,77 (IC 95% 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 23%. El 33% de los pacientes del grupo de candesartán (IC 95%, 30,1 a 36,0) y el 40% de los pacientes con placebo (IC 95%, 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, con una diferencia absoluta del 7% (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 cilexetilo (HR 0,80 (IC 95% 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). El 36,6% de los pacientes de candesartán (IC 95%, 33,7 a 39,7) y el 42,7% de los pacientes con placebo (IC 95%, 39,6 a 45,8) experimentaron esta variable, con una diferencia absoluta del 6% (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% 0,75-0,96,  $p = 0,011$ ). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 15%. El 37,9% de los pacientes de candesartán (IC 95%, 35,2 a 40,6) y el 42,3% de los pacientes con placebo (IC 95%, 39,6 a 45,1) experimentaron esta variable, con una diferencia absoluta del 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. La variable combinada de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC se redujo también significativamente con candesartán HR 0,87 (IC 95% 0,78-0,98,  $p = 0,021$ ). El 42,2% de los pacientes de candesartán (IC 95%, 39,5 a 45,0) y el 46,1% de los pacientes con placebo (IC 95%, 43,4 a 48,9) experimentaron esta variable, con una diferencia absoluta del 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 a 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% 0,79-0,98,  $p = 0,018$ ) y de los tres estudios, HR 0,91 (IC 0,83 a 1,00,  $p = 0,055$ ).

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

En pacientes con ICC y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección 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 la concentración de aldosterona.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración oral, candesartán cilexetilo se convierte en el principio activo 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 una formulación en 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<sub>max</sub>) se alcanza a las 3-4 horas de la toma del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan 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) de candesartán no se ve afectada significativamente por tomarlo con alimentos.

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

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

### Metabolismo o Biotransformación

Candesartán se elimina principalmente inalterado en la orina y bilis y en una pequeña proporción se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Estudios de interacción disponibles, indican que no hay efecto sobre CYP2C9 y CYP3A4. En base a datos *in vitro*, no se espera que aparezca interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo es dependiente de las isoenzimas del Citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La vida media terminal de 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 alrededor 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 <sup>14</sup>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.

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

#### *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 reacciones adversas son similares después de la administración de una dosis de candesartán en pacientes jóvenes y pacientes ancianos (ver sección 4.2).

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

En dos estudios, ambos con pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se observó un aumento del AUC de candesartán de aproximadamente un 20% para un estudio, y del 80% para el otro (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 hay evidencias de toxicidad sistémica o de órganos diana anormal con las dosis clínicamente recomendadas. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis altas de candesartán poseen efectos renales y sobre parámetros de eritrocitos en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán causó una reducción de los parámetros de eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Candesartán indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, provocando alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de células yuxtglomerulares. Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán. A dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales parece carecer de importancia.

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

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.

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

No hubo evidencias de carcinogenicidad.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona 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 medicamentos 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

Povidona K-30

Carragenina

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Óxido de hierro rojo (E 172) (solamente para los comprimidos de 8, 16 y 32 mg)

Dióxido de titanio (E 171) (solamente para los comprimidos de 8, 16 y 32 mg)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

Duración tras la primera apertura:

Frascos de HDPE: 3 meses

Condiciones de conservación del frasco tras la primera apertura:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Candesartán Sandoz 4 mg comprimidos EFG

Candesartán Sandoz 8 mg comprimidos EFG

Candesartán Sandoz 16 mg comprimidos EFG

Blíster de Al/Al: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimidos

Blíster de Al/Al perforado en monodosis: 50 x 1 comprimidos

Blíster de Al/Al con desecante: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimidos

Blíster de Al/Al perforado en monodosis con desecante: 50 x 1 comprimidos

Frasco de HDPE con tapón de PP y desecante de gel de sílice: 30, 100, 120, 500 comprimidos

Candesartán Sandoz 32 mg comprimidos EFG

Blíster de Al/Al: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimidos

Blíster de Al/Al con desecante: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimidos

Frasco de HDPE con tapón de PP y desecante de gel de sílice: 30, 100, 500 comprimidos

¡Advertencia! El frasco de HDPE contiene desecante. No tragar.

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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Candesartán Sandoz 4 mg comprimidos EFG: N° reg.: 71.961

Candesartán Sandoz 8 mg comprimidos EFG: N°. Reg: 71.963

Candesartán Sandoz 16 mg comprimidos EFG: N° Reg: 71.965

Candesartán Sandoz 32 mg comprimidos EFG: N° Reg: 71.994

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

Abril de 2011

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

Julio 2018

## **INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>