

CANDESARTÁN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Candesartán 8mg tabletas

Candesartán 16 mg tabletas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Candesartán 8mg:

Cada tableta contiene:

Candesartán cilexetilo 8mg.

Excipientes c.s.

Contiene:

60.433mg de lactosa hidratada

12.397mg de celulosa microcristalina

2.550mg de almidón de maíz

1.900mg de povidona k30.

3.920mg de croscarmelosa sódica.

12.450mg de almidón pregelatinizado.

1.300mg de estearato de magnesio.

2.047mg de talco

0.003mg de óxido de hierro rojo.

26.000mg de agua purificada*

Candesartán 16mg:

Cada tableta contiene:

Candesartán cilexetilo 16mg

Excipientes c.s.

Contiene:

50.000mg de celulosa microcristalina

7.846mg de croscarmelosa sódica.

154.560mg de Compress Genfar.

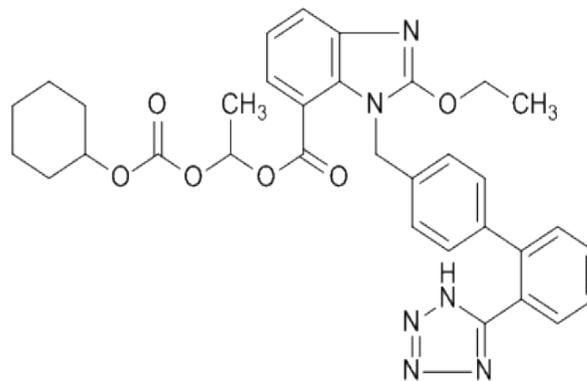
24.894mg de almidón pregelatinizado.

2.600mg de estearato de magnesio.

4.094mg de talco.

0.006mg de óxido de hierro rojo.

*Se evapora durante el proceso de fabricación.



1-ciclohexiloxicarboniloxietil 2-etoxi-3-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-il) fenil]fenil]metil]benzimidazole-4-carboxílico

3. FORMA FARMACÉUTICA

Candesartán 8 mg y 16 mg se presenta en forma de tabletas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- 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 ≤ 40 cuando no se toleran inhibidores de la 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 en hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis habitual de mantenimiento 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 se puede administrar junto con otros agentes antihipertensivos (ver secciones 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.

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. La dosis de Candesartán 16 mg no está indicada en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible reducción del volumen intravascular.

Pacientes con alteración 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)

Pacientes con alteración 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 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis

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:

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

Candesartán 16 mg tabletas, no está indicado en niños menores de 15 años.

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 puede ser de 8 mg una vez al día, y después se puede aumentar a 16 mg una vez al día si fuera necesario.

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 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 m².

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 tabletas no se recomienda en niños menores de 1 año.

Posología en insuficiencia cardíaca

La dosis inicial habitualmente recomendada de candesartán 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 se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos. Candesartán se puede administrar de forma conjunta con 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 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 los riesgos potenciales.

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 en niños desde el nacimiento hasta los 18 años, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía de administración: oral.

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

- Embarazo y lactancia. No debe emplearse durante el embarazo, debido a los posibles efectos sobre el niño. En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá interrumpirse (ver sección 4.6).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave (TFG <60ml/min/1.73m²) o diabetes está contraindicada.
- Niños por debajo de 1 año de edad.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

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.

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) 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.

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.

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA 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 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 Aliskireno 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 Aliskireno (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.

Trasplantados renales

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

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.

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).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal

Candesartán tabletas, no está indicado en niños menores de 15 años.

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

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.

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

Advertencia sobre excipientes

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

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.

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona con ARA-II, IECA o Aliskireno

Los datos de los estudios clínicos ha demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o Aliskireno 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.

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

4.6.1 Embarazo

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el 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 alternativos 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). En consecuencia, Candesartán 8mg y 16 mg tabletas está contraindicado en pacientes en estado de embarazo.

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).

4.6.2 Lactancia

Está contraindicado 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.

En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá interrumpirse (ver sección 4.3).

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 que se comunicaron con mayor frecuencia fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Leucopenia, neutropenia y Agranulocitosis

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy rara	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy rara	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy rara	Angioedema, erupción, urticaria, prurito (picazón)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy rara	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	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.

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. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son hiperpotasemia, hipotensión y alteración renal. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes mayores de 70 años, diabéticos, o sujetos que reciben otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular, inhibidores de la ECA y/o espironolactona.

Las reacciones adversas se relacionan en la siguiente tabla:

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Leucopenia, neutropenia y Agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hiperpotasemia
	Muy rara	Hiponatremia

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy rara	Náuseas
Trastornos hepato biliares	Muy rara	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy rara	Angioedema, erupción, urticaria, prurito(picazón)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy rara	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes sensibles (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).

Población pediátrica

Datos disponibles de candesartán cilexetilo en niños y adolescentes hipertensos, con edades comprendidas entre los 6 y < 18 años de edad, indican que la gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos (véase la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas son más altas en los niños y adolescentes, en particular en:

- Cefalea, mareo e infección del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (es decir, $\geq 1/10$) en niños y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- La tos es “muy frecuente” (es decir, $\geq 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- La erupción es “frecuente” (es decir, $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y “muy rara” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Hiperpotasemia, hiponatremia y función hepática anormal son “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y “muy raras” ($< 1/10.000$) en adultos.
- Arritmia sinusal, nasofaringitis y pirexia son “frecuentes” (es decir, $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y el dolor orofaríngeo es “muy frecuente” (es decir, $\geq 1/10$) en niños; pero ninguna de ellas se ha notificado en adultos. Sin embargo, son enfermedades temporales y generalizadas en la infancia.

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

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, solos.

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 datos disponibles, 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.

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. 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. Actualmente, no existen datos sobre el efecto de candesartán en la progresión de la nefropatía diabética.

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 realizado 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.

Población pediátrica

En niños de 6 a < 17 años, se alcanza 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 estabiliza a partir de ese punto.

En niños de 6 a < 17 años hay un menor efecto en la presión arterial en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otras razas.

Insuficiencia cardíaca

El tratamiento con candesartán cilexetilo reduce la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda.

Candesartán es también efectivo en pacientes que reciben beta-bloqueantes e inhibidores de la ECA al mismo tiempo y se obtiene beneficio tanto si los pacientes toman 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.

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

Existe un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. En consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 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 tabletas en comparación con la misma solución oral es aproximadamente del 34%, con muy poca variabilidad. La biodisponibilidad absoluta estimada de las tabletas es, por lo tanto, del 14%. La concentración sérica máxima media (C_{max}) se alcanza a las 3-4 horas de la toma de las tabletas. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan linealmente con dosis crecientes en el intervalo de dosis terapéutico. No se han observado 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.

5.2.2 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 ¹⁴C, 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.

5.2.3 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.

En pacientes con insuficiencia renal de carácter leve a moderada, la C_{max} y AUC de candesartán aumentan con la administración repetida en aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, pero la t_{1/2} no varía, en comparación con los pacientes con la función renal normal. La t_{1/2} terminal de Candesartán es de aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. El AUC de candesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis es similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave.

En pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se observa un aumento del AUC de Candesartán. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

En niños de 1 a <6 años, 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 con una dosis única de 16 mg en tabletas, no hay correlación entre C_{max} y AUC con la edad. Sin embargo, el peso parece correlacionarse significativamente con la C_{max} y el AUC. 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 tienen 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, túbulo basófilo; 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 yuxtaglomerulares. Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán. A dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares 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 hay 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 fármacos que actúan

directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede alterar el desarrollo renal normal. Por tanto, los niños menores de 1 año no deben ser tratados con Candesartán.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.2. Periodo de validez

[No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.]

6.3. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.4. Naturaleza y contenido del envase

[Candesartán 8 mg y 16 mg se presenta en caja plegadiza por 14 y 20 tabletas en blíster de PVC- PVDC/aluminio.]

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.5. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Km 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.]

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06 de Abril de 2018.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/71963/FT_71963.pdf consultada el 06 de Abril de 2018.