



PROYECTO DE PROSPECTO

Listas N° M505, M506, M507

BLOPRESS

Candesartán Cilexetil

4 mg, 8 mg y 16 mg

Comprimidos

Expendio bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de 4 mg contiene: Candesartán Cilexetil 4 mg; Carboximetilcelulosa Cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Polietilenglicol 8000, c.s.

Cada comprimido de 8 mg contiene: Candesartán Cilexetil 8 mg; Carboximetilcelulosa Cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Polietilenglicol 8000; Amarillo FD&C N° 6, c.s.

Cada comprimido de 16 mg contiene: Candesartán Cilexetil 16 mg; Carboximetilcelulosa Cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Polietilenglicol 8000, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipotensor.

INDICACIONES

Candesartán Cilexetil está indicado para el tratamiento de:

- ✓ Hipertensión esencial en adultos
- ✓ Hipertensión en adolescentes y niños de 6 a 18 años.
- ✓ Insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ventricular izquierda $\geq 40\%$) cuando los inhibidores de la ECA no son tolerados o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo, cuando los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no son tolerados. (Ver Posología - Forma de Administración, Precauciones, Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema (SRAA) y desempeña un papel significativo en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Tiene también un rol importante en la patogénesis de la hipertrofia y daño del órgano blanco. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de la sal y del agua y la estimulación del crecimiento de la célula, son mediados vía el receptor tipo I (AT_1).

Candesartán Cilexetil es una prodroga para uso oral. Es rápidamente convertida a la droga activa, Candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción desde el tracto gastrointestinal. Candesartán Cilexetil es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores (AT_1), con una unión estrecha y una disociación lenta del receptor. No tiene actividad agonista. Candesartán Cilexetil no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Ya que no tiene efecto sobre la ECA y no potencializa la bradiquinina o la sustancia P, los antagonistas del receptor de la angiotensina II difícilmente provoquen tos. Esto ha sido confirmado en estudios clínicos controlados con Candesartán Cilexetil.

Candesartán Cilexetil no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de

IF-2025-124913959-APN-DTD#JGM



importancia conocida en} la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT_1) produce aumentos relacionados con la dosis de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II y una disminución de la concentración plasmática de la aldosterona.

Hipertensión: En la hipertensión, Candesartán Cilexetil causa una reducción prolongada de la presión arterial, dependiente de la dosis. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin aumento reflejo en la frecuencia cardíaca. No hay datos que indiquen una hipotensión seria o exagerada con la primera dosis o efecto de rebote al interrumpir el tratamiento. Después de la administración de una dosis única de Candesartán Cilexetil, el comienzo del efecto antihipertensivo generalmente se produce dentro de las 2 horas. Con el tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión arterial con cualquiera de las dosis se obtiene generalmente dentro de las 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado.

Según un metaanálisis, el efecto adicional medio conseguido con un aumento de la dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día es pequeño. Teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, en algunos pacientes puede esperarse un efecto superior a la media. Candesartán cilexetil una vez al día produce una reducción eficaz y uniforme de la presión arterial durante 24 horas, con pequeñas diferencias entre los efectos máximo y mínimo durante el intervalo posológico. El efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán se compararon en dos estudios aleatorizados y doble ciego, en los que participó un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve o moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mm Hg con candesartán cilexetil 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mm Hg con losartán potásico 100 mg una vez al día (la diferencia en las reducciones de la presión arterial fue de 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Cuando se administra Candesartán Cilexetil comprimidos junto con Hidroclorotiazida, la reducción de la presión arterial es aditiva.

Se observa un mayor efecto antihipertensivo también cuando Candesartán cilexetil se combina con Amlodipina o Felodipina.

Los medicamentos que bloquean el SRAA tienen efecto antihipertensivo menos pronunciados en pacientes de raza negra (generalmente una población con baja renina) que en pacientes de otras razas. Este es también el caso de Candesartán cilexetil. En un ensayo clínico abierto con 5.156 pacientes que presentaban hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en los pacientes de raza negra que en el resto de los participantes (14,4/10,3 mm Hg frente a 19,0/12,7 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$) Candesartán Cilexetil aumenta el flujo sanguíneo renal, o bien no tiene efectos o aumenta la tasa de filtración glomerular mientras que se reduce la resistencia vascular renal y la fracción de filtración.

En un estudio clínico de 3 meses de duración en pacientes hipertensos con diabetes mellitus de tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetil redujo la excreción urinaria de albúmina (cociente albúmina/creatinina, media, 30%; IC del 95%, 15-42%). No existen datos actualmente sobre el efecto de candesartán sobre la progresión a nefropatía diabética.

Los efectos de candesartán cilexetil 8-16 mg (dosis media de 12 mg), una vez al día, sobre la morbimortalidad cardiovascular se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 4.937 pacientes de edad avanzada (edades de 70-89 años; 21% de 80 años o más) con hipertensión leve a moderada, con un seguimiento medio de 3,7 años (SCOPE, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Los pacientes recibieron candesartán cilexetil o placebo junto con otro tratamiento antihipertensivo añadido según fuera necesario. La presión arterial se redujo de 166/90 a 145/80 mm Hg en el grupo de candesartán y de 167/90 a 149/82 mm Hg en el grupo control. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la variable primaria, acontecimientos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente vascular cerebral no mortal e infarto de miocardio no mortal). Se produjeron 26,7 acontecimientos por cada 1.000 pacientes-año en el grupo de candesartán frente a 30,0 acontecimientos por cada 1.000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo, 0,89; IC del 95%, 0,75 a 1,06; $p = 0,19$). Dos grandes estudios de 2 años en pacientes con hipertensión moderada a severa (ASCEND-1 y ASCEND-2) demostraron que el tratamiento con candesartán cilexetil 16 mg una vez al día reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente vascular cerebral no mortal e infarto de miocardio no mortal) en comparación con el tratamiento con losartán potásico 50 mg una vez al día (riesgo relativo, 0,87; IC del 95%, 0,75 a 1,00; $p = 0,0001$).



(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 aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Población pediátrica - hipertensión Los efectos antihipertensivos de candesartán fueron evaluados en niños de entre 1 y < 17 años de edad en dos estudios aleatorizados, multicéntricos doble ciego, durante 4 semanas de tratamiento.

En niños de 1 a menos de 6 años, 93 pacientes, el 74% de los que tenían enfermedad renal, fueron asignados al azar para recibir una dosis oral de suspensión candesartán cilexetil 0,05, 0,20 o 0,40 mg / kg una vez al día. El método principal de análisis fue pendiente de la variación de la presión arterial sistólica (PAS) como una función de la dosis.

PAS y la presión arterial diastólica (PAD) disminuyó 6,0 / 5,2 a 12,0 / 11,1 mmHg desde la línea base a través de las tres dosis de candesartán cilexetil. Sin embargo, como no hubo un grupo placebo, la verdadera magnitud del efecto de la presión arterial sigue siendo incierto, lo que hace una evaluación concluyente de difícil equilibrio riesgo-beneficio en este grupo de edad.

En niños de 6 a <17 años, 240 pacientes fueron asignados al azar para recibir placebo o dosis bajas, medias, o altas de candesartán cilexetil en una proporción de 1: 2: 2. Para los niños que pesaban <50 kg, las dosis de candesartán fueron 2, 8, o 16 mg una vez al día. En los niños que pesaban > 50 kg, la dosis de candesartán cilexetil eran 4, 16 o 32 mg una vez al día. El candesartán a dosis agrupadas redujo la PASSE por 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) y la PADSE ($P = 0,0029$) en 6,6 mmHg, desde la línea de base. En el grupo de placebo, hubo también una reducción de 3,7 mmHg en PASSE ($p = 0,0074$) y 1,80 mmHg para PADSE ($p = 0,0992$) de la línea de base. A pesar del gran efecto placebo, todas las dosis de candesartán individuales (y todas las dosis combinadas) fueron significativamente superiores al placebo. Se llegó a la respuesta máxima en la reducción de la presión arterial en niños por debajo y por encima de 50 kg a 8 mg y 16 mg de dosis, respectivamente, y el efecto se estabilizó después de ese punto.

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

Insuficiencia cardíaca: El tratamiento con Candesartán Cilexetil reduce la mortalidad, reduce la hospitalización debido a insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, según se demostró en el programa de ensayos APN-DTDT/ICM



cardíaca - Evaluación de la reducción de la morbimortalidad(CHARM).

Este programa de ensayos doble ciego y controlados con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de la clase funcional II a IV según la NYHA, se compone de tres estudios distintos: CHARM-Alternative (n = 2.028) en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) \leq 40% no tratados con un inhibidor de la ECA por intolerancia al tratamiento (principalmente tos, 72%), CHARM-Added (n = 2.548) en pacientes con FEVI \leq 40% y tratados con un inhibidor de la ECA y CHARM-Preserved (n = 3,023) en pacientes con FEVI $>$ 40%. Se aleatorizó a los pacientes con un tratamiento óptimo de la ICC en el momento basal a placebo o candesartán cilexetil (ajuste de dosis desde 4 mg u 8 mg una vez al día hasta 32 mg una vez al día o la dosis máxima tolerada; dosis media de 24 mg), con un seguimiento mediano de 37,7 meses. Tras 6 meses de tratamiento, el 63% de los pacientes que aún tomaban candesartán cilexetil (89%) lo hacían en la dosis objetivo de 32 mg. En el CHARM-Alternative, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartán en comparación con el grupo placebo; cociente de riesgo (CR), 0,77 (IC del 95%, 0,67 a 0,89; $p < 0,001$), lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del 23%. El 33,0% de los pacientes tratados con candesartán (IC del 95%, 30,1 a 36,0) y el 40,0% de los pacientes tratados con placebo (IC del 95%, 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, lo que da una diferencia absoluta del 7,0% (IC del 95%, 11,2 a 2,8). Catorce pacientes precisaron tratamiento durante el estudio para prevenir la muerte por un acontecimiento cardiovascular o la hospitalización para tratar la insuficiencia cardíaca. La variable combinada de mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartán (CR, 0,80; IC del 95%, 0,70-0,92; $p = 0,001$). El 36,6% de los pacientes tratados con candesartán (IC del 95%, 33,7 a 39,7) y el 42,7% de los pacientes tratados con placebo (IC del 95%, 39,6 a 45,8) experimentaron esta variable, lo que da una diferencia absoluta del 6,0% (IC del 95%, 10,3 a 1,8). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad (hospitalización por ICC) de estas variables combinadas contribuyeron a los efectos favorables de candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetil mejoró la clase funcional de la NYHA ($p = 0,008$). En el CHARM-Added, la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartán en comparación con el grupo placebo; CR, 0,85 (IC del 95%, 0,75 a 0,96, $p = 0,011$), lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del 15%. El 37,9% de los pacientes tratados con candesartán (IC del 95%, 35,2 a 40,6) y el 42,3% de los pacientes tratados con placebo (IC del 95%, 39,6 a 45,1) experimentaron esta variable, lo que da una diferencia absoluta del 4,4% (IC del 95%, 8,2 a 0,6). Veintitrés pacientes precisaron tratamiento durante el estudio para prevenir la muerte por un acontecimiento cardiovascular o la hospitalización para tratar la insuficiencia cardíaca. La variable combinada de mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartán; CR, 0,87 (IC del 95%, 0,78 a 0,98, $p = 0,021$). El 42,2% de los pacientes tratados con candesartán (IC del 95%, 39,5 a 40,0) y el 46,1% de los pacientes tratados con placebo (IC del 95%, 43,4 a 48,9) experimentaron esta variable, lo que da una diferencia absoluta del 3,9% (IC del 95%, 7,8 a 0,1). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad de estas variables combinadas contribuyeron a los efectos favorables de candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetil mejoró la clase funcional de la NYHA ($p = 0,020$). En el CHARM-Preserved no se alcanzó una reducción estadísticamente significativa en la variable combinada de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC; CR, 0,89 (IC del 95%, 0,77 a 1,03; $p = 0,118$). La mortalidad por cualquier causa no fue estadísticamente significativa cuando se examinó por separado en cada uno de los tres estudios CHARM. Sin embargo, la mortalidad por cualquier causa se evaluó también en poblaciones agrupadas, CHARM-Alternative y CHARM-Added; CR, 0,88 (IC del 95%, 0,79 a 0,98; $p = 0,018$) y en los tres estudios; CR, 0,91 (IC del 95%, 0,83 a 1,00, $p = 0,055$). Los efectos beneficiosos de candesartán fueron constantes y no dependieron de la edad, el sexo o la medicación concomitante de los pacientes. Candesartán fue eficaz también en pacientes que tomaban al mismo tiempo betabloqueantes e inhibidores de la ECA; los beneficios se obtuvieron con independencia de que los pacientes tomaran inhibidores de la ECA en la dosis objetivo indicada en las guías.

Los efectos beneficiosos de Candesartán sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por



ICC fueron uniformes independientemente de la edad, sexo y la medicación concomitante. Candesartán también fue eficaz en pacientes tratados con betabloqueantes e inhibidores de la ECA al mismo tiempo, y el beneficio se obtuvo ya sea que los pacientes estuvieran tomando los inhibidores de la ECA en la dosis deseada recomendada por las pautas terapéuticas o no. En pacientes con ICC y función sistólica ventricular disminuida (fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI $\geq 40\%$), Candesartán disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar en cuña, aumenta la actividad plasmática de la renina y la concentración de la angiotensina II y disminuye los niveles de aldosterona.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución: Después de la administración oral, Candesartán Cilexetil es convertido a la droga activa Candesartán. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 40% después de una solución oral de Candesartán Cilexetil. La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es del 14%. La biodisponibilidad relativa de la formulación en comprimidos en comparación con la misma solución oral es aproximadamente del 34%, con muy poca variabilidad. La concentración sérica pico promedio (C_{max}) se alcanza 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. Las concentraciones séricas de Candesartán aumentan linealmente al aumentar la dosis en el rango terapéutico. No se observaron diferencias en la farmacocinética del Candesartán con relación al sexo. El área bajo la curva de concentración sérica versus tiempo (AUC) del Candesartán no es afectada significativamente por los alimentos. El Candesartán se une en forma importante a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen de distribución aparente del Candesartán es de 0,1 litro/kg.

Metabolismo y excreción: Candesartán se elimina principalmente sin cambios por la vía urinaria y biliar y sólo en un mínimo grado por metabolismo hepático (CYP2C9}. Estudios disponibles de interacción indican ningún efecto sobre CYP2C9 y CYP3A4, pero el efecto sobre otras isoenzimas del citocromo P450 es actualmente desconocido. En base a los datos in vitro, no se espera que se produzca ninguna interacción in vivo con fármacos cuyo metabolismo depende de las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

La vida media terminal es de aproximadamente 9 horas. No hay acumulación después de dosis múltiples. La depuración plasmática total del Candesartán es de alrededor de 0,37 ml/min kg, con una depuración renal de aproximadamente 0,19 ml/min kg. La eliminación renal de Candesartán es por filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral de Candesartán Cilexetil marcado con C_{14} , aproximadamente 26% de la dosis se excreta en la orina como Candesartán y 7% como metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como Candesartán y el 10% como metabolito inactivo.

Ancianos: En mayores de 65 años tanto la C_{max} como el AUC del Candesartán están aumentados en aproximadamente un 50% y 80% respectivamente en comparación con sujetos jóvenes. Sin embargo, como la respuesta de la presión arterial y la incidencia de efectos adversos son similares después de una dosis de Candesartán Cilexetil en pacientes jóvenes y ancianos.

Compromiso renal: En pacientes con función renal leve a moderada, la C_{max} y del AUC de Candesartán aumentaron durante la administración de dosis repetidas aproximadamente en un 50% y un 70% respectivamente, pero el $t_{1/2}$ terminal no se alteró en comparación con pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal severa fueron aproximadamente 50 % y 110 % respectivamente. El $t_{1/2}$ terminal de Candesartán fue aproximadamente duplicado en pacientes con insuficiencia renal severa (es decir, depuración de creatinina <30 ml/min/1,73 m²). La farmacocinética de Candesartán en pacientes hemodializados fue similar a la de los pacientes con deterioro renal severo.

Compromiso hepático: En dos estudios, ambos que incluyen pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se produjo un aumento en la media del AUC de Candesartán de aproximadamente 20% en un estudio y 80% en el otro estudio. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población Pediátrica: Las propiedades farmacocinéticas de candesartán fueron evaluadas en niños hipertensos de entre 1 y <6 años y de entre 6 años y <17 años en dos estudios PK de dosis única.

En niños de 1 a <6 años, 10 niños con un peso de 10 a <25 kg recibieron una dosis única de 0,2 mg / kg, suspensión oral. No hubo correlación entre C_{max} y AUC con la edad o el peso. No se han recogido datos

IF-2025-124913959-APN-DTD#JGM



del aclaramiento, por lo tanto, la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso / edad en esta población es desconocida.

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

Niños > 6 años de edad tuvieron una exposición similar a los adultos que recibieron la misma dosis.

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

Geriatría y Sexo: La farmacocinética de Candesartán cilexetil ha sido estudiada en los ancianos (>65 años), y la concentración plasmática de Candesartán cilexetil fue mayor en los ancianos (C_{max} fue de aproximadamente un 50% mayor, y el AUC fue de aproximadamente un 80% más) en comparación con sujetos más jóvenes a los que se les administró la misma dosis. La farmacocinética de Candesartán cilexetil fueron lineales en los ancianos, y tanto Candesartán cilexetil como su metabolito inactivo no se acumulan en el suero de estos sujetos con administraciones repetidas, una vez al día. No es necesario el ajuste de la dosis inicial. No hay diferencia en la farmacocinética de Candesartán cilexetil entre los sujetos masculinos y femeninos.

Insuficiencia Hepática: Se comparó la farmacocinética de Candesartán en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada con voluntarios sanos, después de una dosis oral única de 16 mg de Candesartán cilexetil. El aumento de la AUC de Candesartán cilexetil fue del 30% en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y 145% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). El aumento de la C_{max} de Candesartán cilexetil fue de un 56% en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 73% en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética después de la administración de Candesartán no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática moderada, se debe considerar el inicio de Candesartán cilexetil en una dosis menor.

Interacciones Medicamentosas: No se han identificado interacciones farmacológicas de importancia clínica. Los compuestos que se han investigado en los estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina y enalapril.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Candesartán cilexetil debe tomarse una vez al día con o sin alimentos. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza dentro de las cuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Indicaciones terapéuticas

Hipertensión: La dosis inicial recomendada y la dosis habitual de mantenimiento de candesartán es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en el plazo de 4 semanas. En algunos pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente, la dosis puede incrementarse a 16 mg una vez al día y a un máximo de 32 mg una vez al día. El tratamiento debe ajustarse en función de la respuesta de la presión arterial. La adición de un diurético ha demostrado tener un efecto antihipertensivo aditivo con diversas dosis de Candesartán cilexetil.

Hipertensión esencial: La dosis inicial recomendada es de 8 mg una vez al día. El rango posológico aprobado es de 8 a 32mg

Hipertensión renoparenquimosa: La dosis inicial recomendada es de 2 mg una vez al día. El rango posológico aprobado es de 2 a 8 mg.

Poblaciones especiales de pacientes:

Reducción del volumen intravascular: Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, como los pacientes que presentan depleción del volumen intravascular

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

Pacientes pediátricos: Niños y adolescentes de 6 a <18 años de edad: La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día.

IF-2025-124913959-APN-DTD#JGM



Para pacientes con un peso <50 kg: En los pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 8 mg una vez al día.

Para pacientes con un peso \geq 50 kg: En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse a 8 mg una vez al día y 16 mg una vez al día si es necesario (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Las dosis superiores a 32 mg no se han estudiado en pacientes pediátricos. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las 4 semanas.

Para los niños con posible reducción del volumen intravascular (por ejemplo, los pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartán cilexetil debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y deberá considerarse una dosis inicial más baja que la de inicio general de la dosis anterior (ver Precauciones).

Pacientes pediátricos de raza negra El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en los pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (ver sección 5.1). Niños menores de 1 año a menos de 6 años: • La seguridad y eficacia en niños de 1 a menos de 6 años de edad no han sido establecidas. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1, pero no se puede hacer una recomendación posológica. • Candesartán está contraindicado en niños menores de 1 año (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis deberá ajustarse en función de la respuesta. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (Clcreatinina < 15 ml/min) es limitada.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día. La dosis puede ajustarse en función de la respuesta. Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Insuficiencia cardíaca: La dosis inicial recomendada de candesartán es de 4 mg una vez al día. La dosis se aumentará hasta alcanzar el objetivo de 32 mg una vez al día (dosis máxima) o la dosis más alta tolerada doblando la dosis a intervalos de 2 semanas, como mínimo (ver sección Advertencias y Precauciones). En la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca se vigilará siempre la función renal, incluyendo la determinación de la creatinina y el potasio séricos.

Tratamiento Concomitante: Candesartán cilexetil puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, bloqueantes beta, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos medicamentos (ver Precauciones).

Candesartán cilexetil puede ser co-administrado con un inhibidor de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar de la terapia estándar óptima de la insuficiencia cardíaca, cuando los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no son tolerados. La combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (por ejemplo, espironolactona) y Candesartán cilexetil no es recomendado y debe considerarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Poblaciones especiales de pacientes: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción del volumen intravascular o pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada. Población pediátrica No se han establecido la eficacia y la seguridad de candesartán en niños de edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No se dispone de datos. Forma de administración Vía oral. Candesartán debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por los alimentos.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a candesartán cilexetil o a alguno de los componentes del producto
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Niños menores de 1 año.
- El uso concomitante de candesartán con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes

IF 2025-124913059-1/PN-DTD#IGM



con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

PRECAUCIONES

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) con medicamentos que contienen aliskiren: Hay evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren. (Ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas). Si se considera absolutamente necesaria la terapia de bloqueo dual, esto sólo debe ocurrir bajo supervisión de un especialista y están sujetas a una frecuente estrecha vigilancia de la función renal, 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.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA en Insuficiencia Cardíaca: El riesgo de reacciones adversas, especialmente hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza Candesartán cilexetil en combinación con un inhibidor de la ECA. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y Candesartán. El uso de estas combinaciones debe estar bajo supervisión de un especialista y están sujetas a una frecuente estrecha vigilancia de la función renal, electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

General: En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del SRAA (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afectan este sistema ha sido asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. No puede excluirse la posibilidad de efectos similares con antagonistas de los receptores de angiotensina II. Como con cualquier agente antihipertensivo, una excesiva disminución de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular podría resultar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

El efecto antihipertensivo de candesartán puede verse potenciado por otros fármacos con propiedades hipotensoras, tanto si se han recetado como antihipertensivos como para otras indicaciones.

Estenosis de la arteria renal: La función renal puede empeorar en los pacientes con estenosis de la arteria renal. Otras drogas que afectan el SRAA, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), pueden aumentar la urea y creatinina séricas en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o estenosis de la arteria renal en un riñón único. Se puede prever un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Hipotensión: Durante el tratamiento con candesartán puede aparecer hipotensión en pacientes con insuficiencia cardíaca. También puede producirse en pacientes hipertensos con depleción del volumen intravascular, como en el caso de aquellos que han recibido altas dosis de diuréticos. Debe iniciarse el tratamiento con precaución y corregir la hipovolemia. Para los niños con posible reducción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y una dosis inicial más baja debe ser considerada.

Hiperpotasemia: De acuerdo con la experiencia con otros agentes que alteran el SRAA, la administración concomitante de Candesartán Cilexetil con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros productos medicinales que pueden aumentar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina) puede elevar el potasio sérico en pacientes hipertensos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Candesartán Cilexetil pueden presentar hiperpotasemia. Durante el tratamiento con Candesartán Cilexetil en pacientes con insuficiencia cardíaca, se recomiendan controles periódicos del potasio sérico, especialmente cuando se administre concomitantemente con inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio tales como furosemida.

HE-2015-124913959-APN-DTD#JGM



Angioedema intestinal: Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo candesartán (ver sección Reacciones Adversas). Estos pacientes presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con candesartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Insuficiencia renal: Cuando se administre Candesartán Cilxetil comprimidos a pacientes con insuficiencia renal, deberán realizarse controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy severa o terminal ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$) es escasa. En estos pacientes se deberá ajustar cuidadosamente la dosis de Candesartán Cilxetil con monitoreo riguroso de la presión arterial. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca deberá incluir la valoración periódica de la función renal, especialmente en los mayores de 75 años y en los pacientes con la función renal alterada. Para el ajuste de la dosis de candesartán se recomienda vigilar la creatinina y el potasio séricos. En los ensayos clínicos sobre la insuficiencia cardíaca no se incluyó a pacientes con niveles de creatinina sérica $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Población pediátrica, incluyendo a pacientes pediátricos con insuficiencia renal: Candesartán no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a $30 \text{ ml / min/ } 1,73 \text{ m}^2$.

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina en insuficiencia cardíaca: El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza candesartán en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis: Durante la diálisis, la presión arterial puede ser particularmente sensible al bloqueo de los receptores AT_1 debido al volumen plasmático reducido y a la activación del SRAA. Por lo tanto, la dosis de Candesartán Cilxetil deberá ajustarse cuidadosamente con estrecho monitoreo de la presión arterial en pacientes en hemodiálisis.

Trasplante renal: Existe evidencia clínica limitada con respecto a candesartán utilizado en pacientes que han sido sometidos a trasplante renal.

Anestesia y cirugía: Puede producirse hipotensión durante la anestesia y cirugía en pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II debido al bloqueo del SRAA. En muy raras ocasiones la hipotensión puede llegar a ser tan severa para justificar el empleo de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis de válvula aórtica y mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: Como con otros vasodilatadores, se indica especial cuidado en pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral hemodinámicamente relevante o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario: Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto no se recomienda la administración de Candesartán Cilxetil comprimidos.

Hipotensión: Durante el tratamiento con candesartán puede aparecer hipotensión en pacientes con insuficiencia cardíaca. También puede producirse en pacientes hipertensos con depleción del volumen intravascular, como en el caso de aquellos que han recibido altas dosis de diuréticos. Debe iniciarse el tratamiento con precaución y corregir la hipovolemia. Para los niños con posible reducción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con candesartán debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica y una dosis inicial más baja debe ser considerada.

Formulaciones que contienen lactosa: Pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, el déficit de Lapp lactasa o malabsorción glucosa-galactosa no deben tomar esta medicina.

IF-2025-124913959-APN-DTD#JGM



Embarazo: Los ARA-II no debe utilizarse durante el embarazo. A menos que se considere vital continuar el tratamiento con un ARA-II, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo cuyo perfil de seguridad durante el embarazo haya podido establecerse. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente la toma de ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo. En pacientes post-menarquia la posibilidad de embarazo se debe evaluar regularmente. Es necesario facilitar información apropiada y/o tomar medidas para prevenir el riesgo de exposición durante el embarazo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Litio: Se han registrado aumentos reversibles en las concentraciones sérias de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Debido a que puede producirse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, se recomienda un estrecho control de los niveles séricos de litio durante el tratamiento concomitante.

Antiinflamatorios No-Esteroides (AINEs): La atenuación del efecto antihipertensivo puede ocurrir cuando se administra simultáneamente antagonistas de los receptores de angiotensina II y antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, los inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico y AINEs no selectivos). Como con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina II y AINEs puede conducir a un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico especialmente en pacientes con función renal reducida preexistente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes mayores y con disminución del volumen intravascular. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal al inicio del tratamiento concomitante, y después en forma periódica.

Antihipertensivos: Los efectos antihipertensivos de Blopress pueden ser potenciados por otros productos medicinales con propiedades reductoras de la presión arterial.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sales sustitutas que contienen potasio: De acuerdo con la experiencia con otros productos medicinales que alteran el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración concomitante de candesartan cilexetil con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros productos medicinales que pueden aumentar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina sódica) puede elevar el potasio sérico.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Los datos de estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado con inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente de acción del SRAA (ver Contraindicaciones, Precauciones y Propiedades Farmacológicas).

Hallazgos de laboratorio: En general, no se observaron influencias clínicamente importantes de candesartán sobre los parámetros de laboratorio comunes. Al igual que otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos en los niveles de hemoglobina. Por lo general, no es necesario controlar los parámetros de laboratorio comunes en los pacientes tratados con candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda vigilar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Usar Máquinas: No se ha evaluado el efecto de Candesartán Cilexetil sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, pero en base a sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que Candesartán Cilexetil afecte dicha capacidad. Al conducir vehículos u operar maquinarias deberá tenerse en cuenta que a veces los pacientes pueden sufrir mareos durante el tratamiento.

ADVERTENCIAS

Embarazo: No se recomienda el uso de ARA-II durante el primer trimestre del embarazo. El uso de ARA-II está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras el uso de ARA-II durante el embarazo es limitada. Se recomienda precaución en el uso de ARA-II durante el embarazo.

FI-2025-124913959-ABN-DT-D-ICM-ECA



durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con los ARA-II, pueden existir riesgos similares para esta clase de fármacos. A menos que se considere vital continuar el tratamiento con un ARA-II, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo cuyo perfil de seguridad durante el embarazo haya podido establecerse. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente la toma de ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a ARA-II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios y retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión e hiperpotasemia) Si se ha producido exposición a ARA-II durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar ecografías para comprobar la función renal y el desarrollo craneal. Se debe realizar un seguimiento estricto de la hipotensión en niños cuyas madres hayan tomado ARA-II.

Lactancia: Puesto que no se dispone de información sobre el uso de candesartán durante la lactancia, no se recomienda su uso y son preferibles tratamientos alternativos con un perfil de seguridad mejor establecido durante el período de lactancia, en especial cuando se trata de recién nacidos o prematuros.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos: La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas a drogas (ADR) y se basa en las guías del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); no conocida (no se puede estimar por los datos disponibles).

Estudios clínicos en el tratamiento de la hipertensión: En estudios clínicos en los que se comparó Candesartán con placebo, Blopress fue bien tolerado y con un perfil de efectos adversos comparable con placebo. Los efectos adversos fueron en general leves y transitorios. Generalmente las reacciones adversas no están asociadas con la dosis, edad o sexo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue similar en ambos grupos con Candesartán Cilixelil (3:1%) y placebo (3.2%). En un análisis combinado de los datos de estudios clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas comunes ($>1/100$) con una incidencia de por lo menos 1% más elevada con Candesartán Cilixelil que la incidencia observada con placebo. Ateniéndose a esta definición, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos/vértigo, cefalea e infección respiratoria. La tabla siguiente muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización. Las frecuencias indicadas en las tablas de la sección Reacciones adversas son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$).

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raros	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raros	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raros	Náuseas, angioedema intestinal
	No conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anómala o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raros	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conyuntivo	Muy raros	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raros	Alteraciones renales, incluyendo



		insuficiencia renal en pacientes susceptibles (Ver sección Advertencias y precauciones)
--	--	--

Población Pediátrica: La seguridad de candesartán cilexetil se controló en 255 niños y adolescentes hipertensos, de 6 a menores de 18 años de edad, envejecido durante un estudio de eficacia clínica de 4 semanas y otro estudio abierto de 1 año (ver sección Propiedades farmacodinámicas). En casi todos los diferentes órganos y sistemas, la frecuencia de reacciones adversas en los niños está dentro del rango frecuentes / poco frecuentes. Mientras que la naturaleza y la gravedad de las reacciones adversas son similares a los de los adultos (ver la tabla anterior), la frecuencia de todas las reacciones adversas es más elevada en los niños y adolescentes, en particular en:

- Dolor de cabeza, mareos, e infección del tracto respiratorio superior, son "muy frecuente" (es decir, $\geq 1/10$) en los niños y "frecuente" ($\geq 1/100$ a $1/10$) en adultos.

La tos es "muy frecuente" (es decir, $> 1/10$) en los niños y "muy rara" ($< 1/10.000$) en adultos.

- El sarpullido es "frecuente" (es decir, $\geq 1/100$, $< 1/10$) en los niños y "muy rara" ($< 1/10.000$) en adultos.

- La hiperpotasemia, hiponatremia y la función anormal del hígado son "poco frecuentes" ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en los niños y "muy rara" ($< 1/10.000$) en adultos.

- La arritmia sinusal, nasofaringitis, pirexia son "frecuentes" (es decir, $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y dolor orofaríngeo es "muy frecuente" (es decir, $\geq 1/10$) en los niños, pero nada se reporta en los adultos. Sin embargo, estos son enfermedades temporales y generalizadas de la infancia.

El perfil de reacciones adversas de Candesartán cilexetil como tratamiento de la hipertensión en pacientes pediátricos es similar a la observada en adultos.

Estudios clínicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: El perfil de reacciones adversas con Candesartán Cilexetil en pacientes con insuficiencia cardíaca se correlaciona con la farmacología del medicamento y el estado de salud de los pacientes. En el programa clínico CHARM, que comparó Candesartán Cilexetil en dosis de hasta 32 mg ($n=3.803$) con placebo ($n=3.796$), el 21,0% de los pacientes del grupo Candesartán Cilexetil y el 16,1% del grupo placebo suspendió el tratamiento debido a eventos adversos.

Las reacciones adversas que se comunicaron más frecuentemente fueron hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal. Estos acontecimientos fueron más frecuentes en pacientes de más de 70 años de edad, diabéticos o que recibían otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en especial un inhibidor de la ECA y/o espirolactona. La tabla siguiente muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización.

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Muy raros	Hiperpotasemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raros	Mareos, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raros	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raros No conocida	Náuseas Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anómala o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raros	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raros	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Alteraciones renales, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección Precauciones y Advertencias).

Resultados analíticos: La hiperpotasemia e insuficiencia renal son frecuentes en pacientes tratados con

IF 2025-124913959-APN-DTD#IGM



candesartán para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de la creatinina y el potasio séricos

SOBREDOSIS

Síntomas: Aunque no hay experiencia de sobredosis con Candesartán Cilexetil, basados en consideraciones farmacológicas, las principales manifestaciones de una sobredosis de Candesartán Cilexetil probablemente sean hipotensión sintomática y vértigo. En informes de casos de sobredosis de hasta 672 mg de Candesartán Cilexetil en pacientes adultos, la recuperación no tuvo complicaciones. Manejo: Si se produjera hipotensión sintomática, deberá instituirse un tratamiento sintomático y el monitoreo de los signos vitales. El paciente debe ser acostado con las piernas elevadas. Si esto no fuese suficiente, se debe aumentar el volumen plasmático mediante, por ejemplo, la infusión de solución salina isotónica. Si las medidas mencionadas no son suficientes, pueden ser administradas drogas simpaticomiméticas. Candesartán no es eliminado por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez -Ciudad de Buenos Aires, Tel: (011) 4962-6666 / 2247
 - Hospital A. Posadas -Prov. Bs. As. -Tel.: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
 - Hospital de Niños Pedro Elizalde - Ciudad de Bs. As. - Tel.: (011) 4300-2115
 - Hospital de Niños Sor María Ludovica - La Plata• Tel.: (0221) 451-5555
 - Sanatorio de Niños - Rosario - Tel.: (0341)-448°0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15° y 30°C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30 y 60 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46634

Elaborado por Abbott Laboratories Argentina S.A. Ing Butty 240, Piso 12°, (C1001ABF), Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan - Ptdo. de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

Le agradecemos pueda Ud. reportar eventos adversos posiblemente atribuibles a este producto a la casilla: pv.argentina@abbott.com

Fecha de última revisión:

Disposición

EMA-Feb2025

IF-2025-124913959-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-97547765- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.