



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-514-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Febrero de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000095-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000095-17-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CANDESARTAN TEVA y nombre/s genérico/s CANDESARTAN CILEXETIL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 08/01/2020 11:56:02, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 08/01/2020 11:56:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 08/01/2020 11:56:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 08/01/2020 11:56:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 08/01/2020 11:56:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 08/01/2020 11:56:02.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000095-17-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.02.05 12:54:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.05 12:54:43 -03:00



CANDESARTÁN TEVA
Candesartán Cilexetilo
Comprimidos 8 mg y 16 mg

Industria Israelí

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALI- CUANTITATIVA

Cada comprimido de Candesartán TEVA 8 mg contiene:

Candesartán Cilexetilo: 8 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina: 17,500 mg

Carboximetilcelulosa cálcica: 1,650 mg

Lactosa monohidrato (spray dried): 43,725 mg

Estearato de magnesio: 0,800 mg

Almidón de maíz pregelatinizado: 3,750 mg

Poloxamer 188: 0,500 mg

Povidona K30: 4,000 mg

Óxido de hierro rojo E172: 0,075 mg

Cada comprimido de Candesartán TEVA 16 mg contiene:

Candesartán Cilexetilo: 16 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina: 35,000 mg

Carboximetilcelulosa cálcica: 3,300 mg

Lactosa monohidrato (spray dried): 87,450 mg

Estearato de magnesio: 1,600 mg

Almidón de maíz pregelatinizado: 7,500 mg

Poloxamer 188: 1,000 mg

Povidona K30: 8,000 mg

Óxido de hierro rojo E172: 0,150 mg

Lea este folleto completo y con cuidado antes de comenzar a tomar este medicamento, dado que contiene información importante para usted.

- Guarde este folleto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas, hable con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado únicamente a usted. No lo comparta con otras personas. Puede hacerles daño, incluso si sus síntomas son los mismos que los que usted tiene.



- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no aparezca en el folleto. Ver sección 4.

Contenidos del folleto

1. Qué es Candesartán Teva y para qué se usa
2. Lo que necesita saber antes de tomar Candesartán Teva
3. Cómo tomar Candesartán Teva
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar Candesartán Teva
6. Contenidos del empaque y otra información

1. ¿Qué es Candesartán Teva y para qué se usa?

El nombre de su medicamento es Candesartán Teva. El ingrediente activo es Candesartán cilexetilo. Este pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas receptores de angiotensina II. Hace que sus vasos sanguíneos se relajen y expandan. Esto ayuda a bajar su presión arterial. También facilita que su corazón bombee sangre a todas las partes de su cuerpo.

Este medicamento se utiliza para:

- Tratar la presión arterial alta (hipertensión) en pacientes adultos, en niños y adolescentes entre 6 y 18 años.
- Tratar a pacientes adultos de insuficiencia cardíaca con función del músculo cardíaco reducida cuando no se pueden utilizar inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE), o además de los inhibidores de ACE cuando los síntomas persisten a pesar del tratamiento y no se pueden utilizar antagonistas receptores de mineralocorticoides (MRA). (Los inhibidores de ACE y MRA son medicamentos que se utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca).

2. Lo que necesita saber antes de tomar Candesartán Teva

No tomar Candesartán Teva:

- Si es alérgico al candesartán cilexetilo o a cualquier otro de los ingredientes de este medicamento (que aparecen en la sección 6).
- Si tiene un embarazo de más de 3 meses (también es mejor evitar Candesartán cilexetilo Teva al principio del embarazo, ver la sección 2: Embarazo y lactancia).
- Si tiene una enfermedad hepática grave u obstrucción biliar (un problema con el drenaje de la bilis de la vesícula biliar).
- Si el paciente es un niño menor de 1 año.
- Si tiene diabetes o insuficiencia de la función renal y se encuentra en tratamiento con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren.

Si no está seguro si los puntos mencionados aplican a usted, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Candesartán Teva.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Candesartán Teva:

- si tiene problemas del corazón, el hígado o los riñones, o si está en tratamiento de diálisis.
- si ha recibido recientemente un trasplante de riñón.
- si tiene vómitos, si ha tenido vómitos graves recientemente o diarrea.
- si tiene una enfermedad de la glándula suprarrenal denominada síndrome de Conn (también llamada hiperaldosteronismo primario).
- si tiene presión arterial baja
- si alguna vez ha tenido un accidente cerebrovascular
- debe informarle a su médico si cree que está (o podría quedar) embarazada. Candesartán Teva no está recomendado para el comienzo del embarazo y no se debe tomar si tiene más de 3 meses de embarazo, ya que podría causar daño grave a su bebé si lo toma en esa etapa (ver sección 2: Embarazo y lactancia).
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos que se usan para tratar la presión arterial alta:
 - un inhibidor de ACE (por ejemplo, enalapril, lisinopril, ramipril), especialmente si tiene problemas de riñón relacionados con la diabetes.
 - Aliskiren.
- si está tomando un inhibidor de ACE junto con un medicamento que pertenece a la clase de medicamentos conocidos como antagonistas receptores de mineralocorticoides (MRA). Estos medicamentos son para el tratamiento de insuficiencia cardíaca (ver "Otros medicamentos y Candesartán Teva).

Su médico podrá controlar su función renal, presión arterial y la cantidad de electrolitos (por ej., potasio) en su sangre en intervalos regulares.

Consulte también la información que se encuentra en el encabezado "No tomar Candesartán Teva".

Su médico posiblemente querrá verlo con más frecuencia y hacer algunas pruebas si tienen alguna de estas condiciones.

Si está por someterse a una operación, informe a su médico o dentista que está tomando Candesartán Teva. Esto es porque Candesartán Teva, cuando se usa en combinación con algunos anestésicos, puede causar una caída de la presión arterial.

Niños y adolescentes

Candesartán ha sido estudiado en niños. Para más información, hable con su médico. No se debe administrar Candesartán a niños menores de 1 año debido al posible riesgo para los riñones en desarrollo.

Otros medicamentos y Candesartán Teva

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Candesartán Teva puede afectar la manera en que otros medicamentos funcionan, y algunos medicamentos pueden tener un efecto sobre Candesartán Teva. Si usted está usando ciertos medicamentos, su médico podría necesitar hacer análisis de sangre de vez en cuando.

En especial, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Otros medicamentos para ayudar a bajar su presión arterial
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib o etoricoxib (medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación).
- Ácido acetilsalicílico (si toma más de 3 g por día) (medicamento para aliviar el dolor y la inflamación).
- Suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio (medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en su sangre).
- Heparina (un medicamento anticoagulante).
- Diuréticos.
- Litio (un medicamento para problemas de salud mental).

Su médico podría necesitar cambiar su dosis o tomar otras precauciones:

- Si usted está tomando un inhibidor de ACE o aliskiren (ver también la información que se encuentra bajo los encabezados "No tomar Candesartán Teva" y "Advertencias y Precauciones")
- Si usted está bajo tratamiento con un inhibidor de ACE junto con ciertos otros medicamentos para tratar su insuficiencia cardíaca, que se conocen como antagonistas receptores de mineralocorticoides (MRA) (por ejemplo, espironolactona, eplerenona).

Candesartán Teva con comida, bebida y alcohol

- Puede tomar Candesartán Teva con o sin comida.
- Cuando le recetan Candesartán Teva, hable con su médico antes de beber alcohol. El alcohol puede hacer que se sienta débil o mareado.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o amamantando, cree que puede estar embarazada o si planea tener un bebé, hable con su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Embarazo

Debe informarle a su médico si cree que está (o podría quedar) embarazada. Su médico normalmente le hará saber si debe dejar de tomar Candesartán Teva antes de quedar embarazada o apenas se entere que está embarazada y le recomendará tomar otro

medicamento en lugar de Candesartán Teva. Candesartán Teva no está recomendado para el comienzo del embarazo y no se debe tomar si tiene con más de 3 meses de embarazo, ya que podría causar daño grave a su bebé si se toma después del tercer mes de embarazo.

Lactancia

Dígale a su médico si está amamantando o por comenzar a amamantar. Candesartán Teva no está recomendado para madres lactantes, y su médico podría elegir otro tratamiento si desea amamantar, especialmente si su bebé es recién nacido o nació prematuramente.

Manejo de automóviles y el uso de máquinas

Algunas personas pueden sentirse cansadas o mareadas cuando toman Candesartán Teva. Si este es su caso, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

Candesartán Teva contiene **lactosa** que es un tipo de azúcar. Si su médico le ha informado que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar Candesartán Teva?

Siempre tome el medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Pregunte a su médico si no está seguro. Es importante tomar Candesartán Teva todos los días.

Puede tomar Candesartán Teva con o sin comida.

Trague el comprimido con un poca de agua.

Trate de tomar el comprimido a la misma hora todos los días. Esto lo ayudará a recordar tomar el medicamento.

Hipertensión:

- La dosis normal de Candesartán Teva es de 8 mg una vez al día. Su médico podrá aumentar esta dosis a 16 mg una vez al día según la respuesta de la presión arterial.
- En algunos pacientes, como aquellos con problemas de hígado o quienes han perdido recientemente fluidos corporales, por ej. debido a vómitos, diarrea o uso de diuréticos, el médico podrá recetar una dosis inicial más baja.
- Algunos pacientes de raza negra pueden tener una respuesta reducida a este tipo de medicamentos, cuando se administra como el único tratamiento, y estos pacientes podrían necesitar una dosis más alta.

Insuficiencia cardíaca

- La dosis normal inicial es de 4 mg una vez al día. Su médico podría aumentar su dosis duplicando la dosis en intervalos de al menos 2 semanas hasta 32 mg una vez al día. Candesartán Teva se puede tomar junto con otros medicamentos para la insuficiencia cardíaca, y su médico decidirá qué tratamiento es adecuado para usted.

Uso en niños y adolescentes con presión arterial alta:

Niños de entre 6 y 18 Años de edad:

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

Para pacientes que pesan < 50 kg: Para algunos pacientes con presión arterial que no está adecuadamente controlada, el médico podría decidir que se debe aumentar la dosis a un máximo de 8 mg una vez al día.

Para pacientes que pesan \geq 50 kg: Para algunos pacientes con presión arterial que no está adecuadamente controlada, el médico podría decidir que se debe aumentar la dosis a 8 mg una vez al día y 16 mg una vez al día.

Si toma más Candesartán Teva de lo que debería

Si toma más Candesartán Teva que lo indicado por su médico, comuníquese con un médico o farmacéutico de inmediato para asesoramiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los

Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ"

Tel.: (011) 4962 - 6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS"

Tel.: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

Si se olvida de tomar Candesartán Teva

No tome una dosis doble para compensar un comprimido que se olvidó. Solo tome la dosis siguiente como siempre.

Si deja de tomar Candesartán Teva

Si deja de tomar Candesartán Teva, su presión arterial podría volver a subir. Por lo tanto, no deje de tomar Candesartán Teva sin primero hablar con su médico.

Si tiene más preguntas acerca del uso de este medicamento, pregúntele a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todos los padecen.

Es importante que conozca cuáles pueden ser estos efectos secundarios.

Deje de tomar Candesartán Teva y consulte de inmediato al médico si tiene cualquiera de las siguientes reacciones alérgicas:

- dificultades para respirar, con o sin hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, que puede causar dificultad para tragar.

- picazón severa de la piel (con protuberancias en la piel).

Candesartán Teva podría causar una reducción en la cantidad de glóbulos blancos. Su resistencia a infecciones podría verse reducida y podría notar cansancio, infección o fiebre. Si esto sucede, consulte a su médico. Su médico de vez en cuando podría hacerle análisis de sangre para verificar si Candesartán Teva ha tenido efecto en su sangre (agranulocitosis).

Otros posibles efectos secundarios incluyen:

Comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Mareo/sensación de vértigo.
- Dolor de cabeza.
- Infección respiratoria.
- Baja presión arterial. Esto podría hacerlo sentir débil o mareado.
- Cambio en los resultados de los análisis de sangre:
 - Mayor cantidad de potasio en la sangre, especialmente si ya tiene problemas de riñón o insuficiencia cardíaca. Si es grave, podría notar cansancio, debilidad, frecuencia cardíaca irregular o punzadas y hormigueo.
- Efectos en cómo funcionan sus riñones, especialmente si ya tiene problemas renales o insuficiencia. En casos muy raros, puede ocurrir insuficiencia renal.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- Una reducción de los glóbulos rojos o blancos. Puede notar cansancio, una infección o fiebre.
- Sarpullido en la piel, sarpullido con bultos (urticaria).
- Picazón.
- Tos
- Dolor de espalda, dolor en las articulaciones o músculos.
- Cambios en cómo funciona su hígado, incluso inflamación del hígado (hepatitis). Puede notar cansancio, amarillamiento de la piel y en la parte blanca de los ojos y síntomas como la gripe.
- Náuseas.
- Cambio en los resultados de los análisis de sangre:
 - Una menor cantidad de sodio en su sangre. Si es grave, podría notar debilidad, falta de energía o calambres musculares.

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes

En caso de niños que se encuentran en tratamiento para la hipertensión, los efectos secundarios son similares a los que se ven en adultos, pero suceden con más frecuencia. El dolor de garganta es un efecto secundario muy común en niños que no se informa en adultos, y el goteo nasal, fiebre y mayor frecuencia cardíaca son efectos comunes en niños que no se informan en adultos.

Informar los efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no aparezca en el folleto.

5. Cómo almacenar Candesartán Teva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento, que se indica en el aluminio del blíster y el envase. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

- No almacene el medicamento a más de 30°C. Almacene en su empaque original para protegerlo de la humedad.

PRESENTACIONES:

Candesartán TEVA 8 mg y 16 mg. Envases conteniendo 30 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Elaborado por: TEVA Pharmaceutical Industries Limited. 18 Eli Hurvitz Street, industrial zone, Kfar Saba, IL-44102, Israel.

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. -Suipacha 1111- Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

[Logo]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932





CANDESARTÁN TEVA
Candesartán Cilexetilo
Comprimidos 8 mg y 16 mg

Industria Israelí

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALI- CUANTITATIVA

Cada comprimido de Candesartán TEVA 8 mg contiene:

Candesartán Cilexetilo: 8 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina: 17,500 mg
Carboximetilcelulosa cálcica: 1,650 mg
Lactosa monohidrato (spray dried): 43,725 mg
Estearato de magnesio: 0,800 mg
Almidón de maíz pregelatinizado: 3,750 mg
Poloxamer 188: 0,500 mg
Povidona K30: 4,000 mg
Óxido de hierro rojo E172: 0,075 mg

Cada comprimido de Candesartán TEVA 16 mg contiene:

Candesartán Cilexetilo: 16 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina: 35,000 mg
Carboximetilcelulosa cálcica: 3,300 mg
Lactosa monohidrato (spray dried): 87,450 mg
Estearato de magnesio: 1,600 mg
Almidón de maíz pregelatinizado: 7,500 mg
Poloxamer 188: 1,000 mg
Povidona K30: 8,000 mg
Óxido de hierro rojo E172: 0,150 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista simple de la angiotensina II (ARAII).
Código ATC: C09CA06.

INDICACIONES

Candesartán TEVA se encuentra indicado para:

- El tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

- El tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y función sistólica deteriorada del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%) cuando no se toleran los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), o como terapia complementaria a los inhibidores de ACE en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, a pesar de la terapia óptima, cuando no se toleran los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (*Ver posología y modo de administración, advertencias y precauciones, Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción y propiedades farmacodinámicas*).
- El tratamiento de la hipertensión esencial en niños y adolescentes de 6 a 18 años.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

La angiotensina II es una hormona vasoactiva primaria del sistema de renina-angiotensina-aldosterona y tiene un rol en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardiovasculares. También tiene un rol en la patogénesis de la hipertrofia y daño del órgano blanco. Los efectos fisiológicos principales de la angiotensina II, como la vasoconstricción, estimulación de aldosterona, la regulación de la homeostasis de agua y sal y estimulación del crecimiento celular, se obtienen a través del receptor de tipo 1 (AT1).

Candesartán cilexetilo es un pro-fármaco adecuado para uso oral. Se convierte rápidamente en la sustancia activa, candesartán, mediante la hidrólisis del éster durante la absorción del tracto gastrointestinal. Candesartán es un ARAlI, antagonista selectivo para los receptores AT1, con unión firme y disociación lenta del receptor. No tiene actividad agonista.

Candesartán no inhibe la ACE, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. No potencia la bradiquinina o la sustancia P. En estudios clínicos controlados que comparan candesartán con los inhibidores ACE, la incidencia de tos fue menor en pacientes que recibían candesartán cilexetilo. Candesartán no se une ni bloquea otros receptores de hormonas o canales de iones que son importantes en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) es dependiente de la dosis, modificando los niveles de renina en plasma, los niveles de angiotensina I y angiotensina II y provocando una disminución de la concentración de aldosterona en plasma.

Hipertensión

En la hipertensión, candesartán causa una reducción duradera, dependiente de la dosis, en la presión arterial. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin un aumento reflejo en la frecuencia cardíaca. No provoca hipotensión exagerada en la primera dosis ni un efecto rebote después del cese del tratamiento.

Después de la administración de una única dosis de candesartán cilexetilo, la aparición del efecto antihipertensivo generalmente ocurre dentro de las 2 horas. Con tratamiento continuo, se logra la disminución de la presión arterial con cualquier dosis generalmente dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. De acuerdo con un meta-análisis, el efecto promedio adicional de un aumento de dosis de 16 mg a 32 mg una vez por día fue muy pequeño. Si tenemos en cuenta la variabilidad inter individual, se puede esperar un efecto por encima del promedio en algunos pacientes. Candesartán cilexetilo una vez al día brinda una disminución efectiva y pareja de la presión arterial en 24 horas, con una pequeña diferencia entre los efectos máximos y mínimos durante el intervalo de dosis.

Cuando el candesartán cilexetilo se usa junto con hidroclorotiazida, la disminución de la presión arterial es aditiva. También se observa un mayor efecto antihipertensivo cuando se combina candesartán cilexetilo con amlodipina o felodipina.

Los productos medicinales que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un efecto antihipertensivo menos pronunciado en pacientes de raza negra (generalmente una población con niveles bajos de renina) que en pacientes de otras razas.

Candesartán aumenta el flujo sanguíneo renal y no tiene ningún efecto o aumenta el índice de filtración glomerular mientras se reduce la resistencia vascular renal y la fracción de filtración. En un estudio clínico de 3 meses en paciente hipertensos con diabetes mellitus de tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetilo redujo la excreción de albúmina en orina (proporción albúmina/creatinina, media de 30%, 95%CI 15-42%). En la actualidad no existen datos sobre el efecto de candesartán en la progresión a la nefropatía diabética.

Dos grandes estudios controlados y aleatorizados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone y en combinación con el estudio de criterio de valoración de Ramipril Global) y VA NEPHRON-D (Nefropatía en Diabetes de Asuntos de Veteranos)) han evaluado el uso de la combinación de un inhibidor ACE con un bloqueador del receptor de angiotensina II. Estos estudios no han demostrado un efecto significativo beneficioso sobre los resultados renales, cardiovasculares ó sobre la mortalidad, y se observó un mayor riesgo de hipercalemia, lesión renal aguda o hipotensión en comparación con la monoterapia. Debido a sus propiedades farmacológicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de ACE y bloqueadores de los receptores de angiotensina II. Por lo tanto, los inhibidores de ACE y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deberían usarse de manera concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Ensayo de aliskiren en diabetes de tipo 2 que utiliza criterios de valoración de enfermedad renal y cardiovascular) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficios de agregar aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de ACE o un bloqueador del receptor de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se interrumpió anticipadamente debido a un mayor riesgo de resultados adversos.

Insuficiencia cardíaca

El tratamiento con candesartán cilexetilo reduce la mortalidad, reduce la hospitalización debido a insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda.

El estudio CHARM-Alternative se realizó sobre pacientes con LVEF \leq 40% que no fueron tratados con un inhibidor de ACE debido a la intolerancia. El estudio CHARM-Added se realizó sobre pacientes con LVEF \leq 40% y tratados con un inhibidor de ACE. Y el estudio CHARM-Preserved se realizó sobre pacientes con LVEF $>$ 40%. Los pacientes que se seleccionaron al azar para recibir placebo o candesartán cilexetilo.

En CHARM-Alternative, la mortalidad cardiovascular o la primera hospitalización por falla cardíaca crónica (CHF) se redujo significativamente con candesartán en comparación con el placebo, índice de peligro (HR) 0,77 (95%CI: 0,67 a 0,89, $p < 0,001$). Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo del 23%.

En CHARM-Added, la mortalidad cardiovascular o la primera hospitalización por falla cardíaca crónica se redujo significativamente con candesartán en comparación con el placebo, HR 0,85 (95%CI: 0,75 a 0,96, $p=0,011$). Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo del 15%.

En CHARM-Preserved, no se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en el criterio de mortalidad cardiovascular o la primera hospitalización por falla cardíaca crónica, HR 0,89 (95%CI: 0,77 a 1,03, $p=0,118$).

La mortalidad por todas las causas no fue estadísticamente significativa cuando se analizó por separado en cada uno de los tres estudios CHARM. Sin embargo, también se evaluó la mortalidad por todas las causas en poblaciones agrupadas, CHARM-Alternativa y CHARM-Added, HR 0,88 (95%CI: 0,79 a 0,98, $p=0,018$) y los tres estudios, HR 0,91 (95%CI: 0,83 a 1,00, $p=0,055$).

Los efectos beneficiosos de candesartán fueron consistentes independientemente de la edad, género y medicamento concomitante. Candesartán también resultó efectivo en pacientes que tomaban beta-bloqueantes e inhibidores de ACE al mismo tiempo.

En pacientes con CHF y función sistólica deprimida del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ventricular izquierda, LVEF \leq 40%), candesartán disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar, aumenta la actividad de la renina en plasma y la concentración de angiotensina II y disminuye los niveles de aldosterona.

Población pediátrica - hipertensión

Los efectos antihipertensivos de candesartán se evaluaron en niños hipertensos de 1 a $<$ 6 años y de 6 a $<$ 17 años en dos estudios aleatorizados, de doble ciego, multicéntricos con dosis de hasta 4 semanas.

Se seleccionaron 93 niños de 1 a <6 años, (el 74% tenía enfermedad renal), para que recibieran una dosis de suspensión oral de candesartán cilexetilo de 0,05, 0,20 o 0,40 mg/kg una vez al día. La SBP (presión arterial sistólica) y la presión arterial diastólica (DBP) disminuyeron 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg del punto de referencia en las tres dosis de candesartán cilexetilo. Sin embargo, como no hubo un grupo de placebo, la verdadera magnitud del efecto en la presión arterial continúa siendo incierta, lo que dificulta una evaluación definitiva del equilibrio beneficio-riesgo en este grupo etario.

Se seleccionaron 240 niños de 6 a <17 años. Para los que pesaban < 50 kg, las dosis de candesartán cilexetilo fueron de 2, 8 o 16 mg por día. En niños que pesaban > 50 kg, las dosis de candesartán cilexetilo fueron de 4, 16 o 32 mg una vez por día. A pesar del gran efecto del placebo, todas las dosis individuales de candesartán (y todas las dosis agrupadas) fueron significativamente superiores al placebo. La respuesta máxima en la disminución de la presión arterial en niños de menos o más de 50 kg se obtuvo en dosis de 8mg y 16 mg, respectivamente, y el efecto se estabilizó después de ese punto.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Luego de la administración por vía oral, candesartán cilexetilo se convierte en la sustancia activa candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es de aproximadamente el 40% después de una solución oral de candesartán cilexetilo. La biodisponibilidad relativa de la formulación en comprimidos en comparación con la misma solución oral es de aproximadamente el 34% con muy poca variabilidad. La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es, por lo tanto, del 14%. La concentración máxima media en suero (C_{max}) se alcanza 3-4 horas después de la toma del comprimido. Las concentraciones de candesartán en suero aumentan linealmente con mayores dosis en el rango de dosis terapéutica. No se han observado diferencias relacionadas con el género en la farmacocinética de candesartán. El área bajo la concentración en suero *en comparación con* la curva del tiempo (AUC) de candesartán no se vio significativamente afectada por la comida. Candesartán está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución de candesartán es 0,1 l/kg.

La biodisponibilidad de candesartán no se ve afectada por la comida.

Biotransformación y eliminación

Candesartán se elimina principalmente sin cambios a través de la orina y la bilis y solo un menor grado se elimina mediante el metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no indican efecto alguno en CYP2C9 y CYP3A4. Sobre la base de datos *in vitro*, no se esperaría interacción *in vivo* con fármacos cuyo metabolismo depende

de citocromo P450, isoenzimas, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La vida media terminal de candesartán es de aproximadamente 9 horas. No hay acumulación después de dosis múltiples.

La eliminación total plasmática de candesartán es de alrededor de 0.37 ml/min/kg, con una eliminación renal de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán es mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de la dosis oral de candesartán cilexetilo de etiqueta C14, aproximadamente el 26% de la dosis se excreta en la orina como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartán y el 10% como metabolito inactivo.

Poblaciones especiales

En los pacientes de edad avanzada (de más de 65 años), C_{max} y AUC de candesartán aumenta en aproximadamente un 50% y 80%, respectivamente en comparación con los sujetos jóvenes. Sin embargo, la respuesta en la presión arterial y la incidencia de los eventos adversos son similares después de una dosis determinada de Candesarán cilexetilo Teva en pacientes jóvenes y de edad avanzada (ver *Posología y modo de administración*).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la C_{max} y AUC de candesartán aumentó durante la dosis repetida aproximadamente en un 50% y 70% respectivamente, pero t_{1/2} no se alteró, en comparación con pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal grave fueron de aproximadamente un 50% y 110%, respectivamente. La terminal t_{1/2} de candesartán se duplicó aproximadamente en pacientes con insuficiencia renal grave. La AUC de candesartán en pacientes en tratamiento con hemodiálisis fue similar que en pacientes con insuficiencia renal grave.

En estudios que incluían pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, hubo un aumento en la AUC media de candesartán de aproximadamente un 20% en un estudio y un 80% en el otro estudio (ver *Posología y modo de administración*). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

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

En niños de 6 a <17 años, 22 niños que recibieron una dosis única de un comprimido de 16 mg, no hubo correlación entre la C_{max} y AUC con respecto a la edad. Sin embargo, el peso

parece tener una correlación significativa con respecto a C_{max} ($p=0,012$) y AUC ($p=0,011$). No se han recolectado datos sobre la eliminación; por lo tanto, se desconoce la posibilidad de una correlación entre la eliminación y el peso/edad en esta población. Los niños de >6 años demostraron una exposición similar a los adultos con la misma dosis.

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

Datos de seguridad preclínicos

No hay evidencia de toxicidad sistémica anormal o del órgano diana en dosis clínicamente relevantes. En estudios preclínicos de seguridad, Candesartán causó una reducción de los parámetros de glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) en altas dosis en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán provocó efectos en los riñones (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos, mayor concentración plasmática de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto de hipotensión que derivó en alteraciones de la perfusión renal. Además, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares. Se consideró que estos cambios fueron el resultado de la acción farmacológica de candesartán. Para dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares no parece tener relevancia.

Se ha observado fetotoxicidad al final del embarazo (*ver Advertencias y Precauciones*).

Los datos de las pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican que candesartán no ejercerá actividades mutagénicas o clastogénicas en condiciones de uso clínico. No hubo evidencia de carcinogenicidad.

En estudios preclínicos en ratas neonatales y jóvenes normotensas, candesartán causó una reducción en el peso corporal y el peso del corazón. Como en los animales adultos, estos efectos se consideran un resultado de la acción farmacológica de candesartán. En la dosis más baja de 10 mg/kg, la exposición a candesartán fue entre 12 y 78 veces los niveles que se encuentran en niños de 1 a <6 años que recibieron candesartán cilexetilo en una dosis de 0,2 mg/kg y 7 a 54 veces lo que se observa en niños de 6 a <17 años que recibieron candesartán cilexetilo en una dosis de 16 mg. Como no se identificó un nivel de efecto en estos estudios, se desconoce el margen de seguridad para los efectos en el peso del corazón y la relevancia clínica del hallazgo.

El sistema de renina-angiotensina-aldosterona tiene una función fundamental en el desarrollo del riñón en el útero. Se ha demostrado que el bloqueo del sistema de renina-angiotensina-aldosterona conduce al desarrollo anormal de los riñones en ratones muy jóvenes. Administrar fármacos que actúan directamente en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona puede alterar el desarrollo normal renal. Por lo tanto, los niños menores de 1 año no deben recibir candesartán (*ver Contraindicaciones*).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología para la hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento de Candesartán Teva es de 8 mg una vez por día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se obtiene dentro de las 4 semanas. Para algunos pacientes con presión arterial que no está adecuadamente controlada, se podría aumentar la dosis a 16 mg una vez al día.

También se puede administrar Candesartán Teva con otros agentes antihipertensivos (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas*).

Personas mayores

No se necesita un ajuste de la dosis inicial para personas mayores.

Pacientes con depleción del volumen intravascular

Se puede considerar una dosis inicial de 4 mg para pacientes en riesgo de hipotensión, como por ejemplo pacientes con posible depleción del volumen (ver *Advertencias y precauciones especiales para su uso*).

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis inicial es de 4 mg para pacientes con insuficiencia renal, incluso pacientes que se encuentran en hemodiálisis. Se deberá ajustar cuidadosamente la dosis de acuerdo a la respuesta. Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o en etapa final (Cl creatinina < 15 ml/min) (ver *Advertencias y precauciones especiales para su uso*).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda la dosis inicial de 4 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se podrá ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta. Candesartán Teva está contraindicado para pacientes con insuficiencia hepática grave o colestasis (ver *Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. En consecuencia, es posible que sea necesario una modificación de dosis con mayor frecuencia de Candesartán Teva y una terapia concomitante para el control de la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (ver *Propiedades farmacológicas*).

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a <18 años:

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