



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-1578-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 26 de Febrero de 2021

**Referencia:** 1-0047-2001-000247-19-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000247-19-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO VANNIER 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 transcritos 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 ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 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 VANNIER 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 LABORATORIO VANNIER S.A. .

ARTICULO 2º - Autorízase 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 - 28/08/2019 16:52:41, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 04/12/2020 11:26:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 23/07/2019 16:05:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 23/07/2019 16:05:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 28/08/2019 16:52:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 28/08/2019 16:52:41 .

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 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese 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°: 1-0047-2001-000247-19-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.02.26 15:33:11 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### CANDESARTAN VANNIER 8 mg y 16 mg CANDESARTAN CILEXETIL Comprimidos

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Candesartan Vannier y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Candesartan Vannier
3. Cómo tomar Candesartan Vannier
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Candesartan Vannier
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Candesartan Vannier y para qué se utiliza**

El nombre de este medicamento es Candesartan Vannier. El principio activo es candesartan cilexetil. Pertenece al grupo de medicamentos denominados antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Funciona haciendo que los vasos sanguíneos se relajen y ensanchen. Esto ayuda a disminuir la presión arterial. Esto hace que le resulte más fácil al corazón bombear la sangre a todas las partes del cuerpo.

Este medicamento se utiliza para:

- el tratamiento de la presión arterial alta (hipertensión) en pacientes adultos, en niños y adolescentes de 6 a < 18 años.
- el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca con función reducida del músculo cardíaco cuando no es posible usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o añadido a los IECA cuando los síntomas persisten a pesar del tratamiento y no es posible utilizar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM). (Los IECA y los ARM son medicamentos que se usan para tratar la insuficiencia cardíaca).

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Candesartan Vannier**

##### **No tome Candesartan Vannier:**

- si es alérgico al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está embarazada de más de 3 meses (también es preferible evitar Candesartan Vannier al inicio del embarazo; véase la sección sobre el embarazo);
- si presenta una enfermedad hepática grave u obstrucción biliar (un problema relacionado con el drenaje de la bilis desde la vesícula biliar).
- si el paciente es un niño menor de 1 año de edad.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén.

Si no está seguro de si algo de lo anterior puede aplicarse a usted, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Candesartan Vannier.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Candesartan Vannier:

- si tiene problemas de corazón, hígado o riñón o se encuentra en diálisis;
- si se ha sometido recientemente a un trasplante de riñón;
- si sufre vómitos, ha sufrido recientemente vómitos intensos o tiene diarrea;
- si padece una enfermedad de las glándulas suprarrenales denominada "síndrome de Conn" (también llamada hiperaldosteronismo primario);
- si tiene la presión arterial muy baja;
- si ha sufrido alguna vez un ictus;
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
  - *un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.*
  - *aliskirén*
- si está tomando un IECA junto con un medicamento perteneciente a la clase de fármacos denominada antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM). Estos medicamentos son para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (ver "Toma de Candesartan Vannier con otros medicamentos").
- debe informar a su médico si sospecha que está (o podría quedarse) embarazada. Candesartan Vannier no se recomienda al inicio del embarazo, y no debe tomarlo si está embarazada de más de 3 meses, porque puede causar daños graves al bebé si se utiliza en esta etapa (véase la sección sobre embarazo).

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado "No tome Candesartan Vannier".

Si tiene una intervención programada, informe a su médico u odontólogo de que está tomando Candesartan Vannier. Esto es debido a que Candesartan Vannier, cuando se combina con ciertos anestésicos, puede reducir excesivamente la presión arterial.

### **Niños y adolescentes**

Candesartan Vannier se ha estudiado en niños. Para más información, consulte a su médico. Candesartan Vannier no se debe administrar a niños menores de 1 año de edad debido a un riesgo potencial para los riñones en desarrollo.

### **Toma de Candesartan con otros medicamentos**

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Candesartan Vannier puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos y determinados medicamentos pueden afectar al modo de acción de Candesartan Vannier. Si está usted utilizando determinados medicamentos, puede que su médico quiera hacerle análisis de sangre cada cierto tiempo.

En particular, comuníquese a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- otros medicamentos para ayudarle a bajar la presión arterial, incluyendo betabloqueantes, diazóxido e inhibidores de la ECA, como enalapril, captopril, lisinopril o ramipril;
- antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib o etoricoxib (medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación);
- ácido acetilsalicílico, si toma más de 3 g al día (medicamento para aliviar el dolor y la inflamación);
- suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en sangre);
- heparina (medicamento anticoagulante).
- medicamentos diuréticos;
- litio (medicamento para tratar problemas de salud mental).

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

- Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskirén (ver también la información bajo los encabezados “No tome Candesartan Vannier” y “Advertencias y precauciones”).
- Si le están tratando con un IECA junto con otros medicamentos específicos para el tratamiento de su insuficiencia cardíaca, conocidos como antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, espironolactona, eplerenona).

#### **Toma de Candesartan Vannier con alimentos, bebidas y alcohol**

- Puede tomar Candesartan Vannier con o sin comida.
- Cuando le prescriban Candesartan Vannier, comente con su médico si puede tomar alcohol. El alcohol puede hacer que usted se sienta débil o mareado.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

##### Embarazo

Debe informar a su médico si sospecha que está (o podría quedarse) embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Candesartan Vannier antes de quedarse embarazada o tan pronto sepa que lo está, y le aconsejará que tome otro medicamento en lugar de Candesartan Vannier. Candesartan Vannier no se recomienda al inicio del embarazo, y no debe tomarlo si está embarazada de más de 3 meses, porque puede causar daños graves al bebé si se utiliza después del tercer mes del embarazo.

##### Lactancia

Informe a su médico si se encuentra en período de lactancia o a punto de iniciarlo. No se recomienda el uso de Candesartan Vannier en las madres lactantes, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea iniciar la lactancia, especialmente si su bebé es un recién nacido o fue prematuro.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Algunas personas pueden sentirse cansadas o mareadas cuando toman Candesartan Vannier. Si le ocurriera esto, no conduzca vehículos ni maneje herramientas o máquinas.

### **Candesartan Vannier contiene lactosa**

Candesartan Vannier contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Candesartan Vannier**

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- Es importante que tome Candesartan Vannier cada día.
- Puede tomar Candesartan Vannier con o sin comida.
- Trague el comprimido con ayuda de agua.
- Procure tomar el comprimido a la misma hora todos los días. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

#### **Presión arterial elevada:**

- La dosis usual de Candesartan Vannier es de 8 mg una vez al día. Su médico podría aumentarle esta dosis hasta 16 mg una vez al día y posteriormente hasta 32 mg una vez al día, dependiendo de cómo responda su presión arterial.
- A algunos pacientes, como los que padecen problemas hepáticos o de riñón, o los que han perdido recientemente líquidos corporales, por ejemplo, por vómitos o diarrea o por el uso de diuréticos, el médico puede prescribirles dosis iniciales menores.
- Algunos pacientes de raza negra pueden presentar una respuesta reducida a este tipo de medicamento cuando se utiliza como tratamiento único y podrían necesitar dosis más altas.

#### **Uso en niños y adolescentes con presión arterial elevada:**

- Niños de 6 a <18 años de edad:
- La dosis de inicio recomendada es de 4 mg una vez al día.
- Para pacientes con un peso < 50 kg: en algunos pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, su médico puede decidir aumentar la dosis hasta un máximo de 8 mg al día.
- Para pacientes con un peso = 50 kg: en algunos pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, su médico puede decidir aumentar la dosis a 8 mg una vez al día y a 16 mg una vez al día.

#### **Insuficiencia cardíaca en adultos:**

La dosis usual inicial de Candesartan Vannier es de 4 mg una vez al día. Su médico podría aumentarle esta dosis doblándola a intervalos mínimos de 2 semanas, hasta alcanzar los 32 mg una vez al día. Candesartan Vannier puede tomarse junto con otros medicamentos para la insuficiencia cardíaca; el médico decidirá qué tratamiento es el más adecuado para usted.

#### **Si toma más Candesartan Vannier del que debe**

Si toma más Candesartan Vannier del que le han prescrito, contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente para que le aconsejen qué hacer.

#### **Si olvidó tomar Candesartan Vannier**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.  
Tome la siguiente dosis de forma normal.

### **Si interrumpe el tratamiento con Candesartan Vannier**

Si interrumpe el tratamiento con Candesartan Vannier su presión arterial puede volver a aumentar. Por tanto, no suspenda el tratamiento con Candesartan Vannier sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Es importante que sepa en qué pueden consistir estos efectos adversos.

### **Deje de tomar Candesartan Vannier y consulte a su médico inmediatamente si sufre alguna de las siguientes reacciones alérgicas:**

- dificultad para respirar, con o sin hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta;
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta que puede causar dificultar al tragar;
- picor intenso de la piel (con aparición de bultos).

Candesartan Vannier puede reducir el número de glóbulos blancos de la sangre. Su resistencia a las infecciones puede disminuir y puede sufrir cansancio, infecciones o fiebre. Si esto ocurre, póngase en contacto con su médico. Su médico puede ocasionalmente pedirle que se haga análisis para comprobar si Candesartan Vannier le ha afectado a la sangre (agranulocitosis).

Otros posibles efectos adversos incluyen:

### **Frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 personas de cada 100)**

- Sensación de mareo/vértigo.
- Dolor de cabeza.
- Infección respiratoria.
- Presión arterial baja. Esto puede hacer que usted se sienta débil o mareado.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre:
- Aumento de la cantidad de potasio en sangre, especialmente si ha padecido problemas renales o insuficiencia cardíaca. Si el aumento es intenso, puede notar cansancio, debilidad, latidos cardíacos irregulares u hormigueo.
- Efectos sobre el funcionamiento de los riñones, especialmente si ha padecido problemas renales o insuficiencia cardíaca. En casos muy raros, puede producirse una insuficiencia renal.

### **Muy raras (pueden afectar a menos de 1 persona de cada 10.000)**

- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta.
- Reducción en el número de glóbulos rojos o blancos. Puede notar cansancio, sufrir una infección o tener fiebre.
- Erupción cutánea, urticaria.
- Picor.
- Dolores de espalda, musculares y en las articulaciones.
- Cambios en el funcionamiento del hígado, incluyendo inflamación hepática (hepatitis). Puede sentir cansancio, coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos y síntomas gripales.
- Náuseas.



- Cambios en los resultados de los análisis de sangre:
- Reducción del contenido de sodio en la sangre. Si es intensa, puede notar cansancio, falta de energía o calambres musculares.
- Tos.

#### **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Diarrea.

En niños tratados por hipertensión, los efectos adversos parecen ser similares a los vistos en adultos, pero ocurren con más frecuencia. El dolor de garganta es un efecto adverso muy frecuente en niños pero no se ha notificado en adultos y la rinorrea, la fiebre y el aumento de la frecuencia cardíaca son frecuentes en niños pero no se han notificado en adultos.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico.

Incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Al comunicar efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Candesartan Vannier**

- Conservar a temperatura ambiente hasta 30° C.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice Candesartan Vannier después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blister. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Candesartan Vannier**

El principio activo es candesartan cilexetil. Cada comprimido contiene 8 mg o 16 mg de candesartan cilexetil.

Los demás componentes (excipientes) son: hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz, dietilenglicol monoetil éter, óxido de hierro rojo E172.

##### **Aspecto de Candesartan Vannier y contenido del envase**

Los comprimidos de 8 mg son redondos, de color rosa y ranurados en una de sus caras. Los comprimidos de 16 mg son redondos, de color rosa y ranurados en una de sus caras.

##### **PRESENTACIONES**

Candesartan Vannier 8 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Candesartan Vannier 16 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunas de estas presentaciones.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS**

**No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.**

**No tome Candesartan Vannier luego de la fecha de vencimiento. Ud. puede tomar hasta el último día del mes indicado en el envase.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234”**

**Elaborado en:** Avda. Miralcampo, N°7, Pol. Ind. Miralcampo 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), España.

**Importado y distribuido por:** LABORATORIO VANNIER S.A.  
Benito Quinquela Martín 2228 (1296), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Teléfono: (011) 5031-1204/1201  
(011) 4303 – 4365/4366/4114

**Directora Técnica:** María Florencia Perez - Farmacéutica.

**Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.**

Certificado N°  
Última revisión: Julio 2019



PAROLA VARAS Pablo Andres  
CUIL 20304079887



PEREZ Maria Florencia  
CUIL 27245679292



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## **PROYECTO DE PROSPECTO:**

### **CANDESARTAN VANNIER CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg y 16 mg Comprimidos**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Española**

#### **Composición:**

*Cada comprimido de 8 mg contiene:*

Candesartan cilexetil	8,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,20 mg
Lactosa monohidrato	54,80 mg
Almidón de maíz	12,40 mg
Dietilenglicol monoetil éter	1,60 mg
Estearato de magnesio	0,25 mg
Óxido de hierro rojo	0,25 mg

*Cada comprimido de 16 mg contiene:*

Candesartan cilexetil	16,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,40 mg
Lactosa monohidrato	109,6 mg
Almidón de maíz	24,80 mg
Dietilenglicol monoetil éter	3,20 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg
Óxido de hierro rojo	0,50 mg

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Hipotensor.

Grupo farmacoterapéutico:

Antagonista de la angiotensina II, código ATC: C09CA06

#### **INDICACIONES:**

Candesartan cilexetil está indicado para el tratamiento de:

- Hipertensión esencial en adultos.
- Hipertensión en niños y adolescentes de 6 a 18 años.
- Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$ ) cuando no se toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o como terapia adicional a los IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

##### ***Propiedades farmacodinámicas***

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y participa en la fisiopatología de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardiovasculares. También interviene en la patogénesis de la hipertrofia y los daños de los órganos efectores. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, como la vasoconstricción, la estimulación de la aldosterona, la regulación de la homeostasia hidrosalina y la estimulación del crecimiento celular, están mediados por el receptor de tipo 1 (AT1).

Candesartan cilexetil es un profármaco adecuado para uso por vía oral. Se transforma rápidamente en el principio activo, candesartan, por hidrólisis estérica durante la absorción desde el tubo digestivo. Candesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), selectivo para los receptores AT1, que se une estrechamente al receptor y se disocia lentamente. No presenta actividad agonista.

Candesartan no inhibe la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) que transforma la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. No hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradicinina ni la sustancia P. En ensayos clínicos controlados que compararon candesartan con los inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en pacientes tratados con candesartan cilexetil. Candesartan no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos de relevancia conocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) induce aumentos, relacionados con la dosis, de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II y disminución de la concentración de aldosterona plasmática.

### Hipertensión

En la hipertensión, candesartan induce una reducción de la presión arterial, de larga duración y dependiente de la dosis. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia sistémica periférica, sin un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. No existen indicios de hipotensión grave o exagerada con la primera dosis, o de un efecto rebote tras la interrupción del tratamiento.

Tras la administración de una dosis única de candesartan cilexetil, el efecto antihipertensivo aparece por lo general en 2 horas. Con la continuidad del tratamiento, la mayor parte de la reducción en la presión arterial con cualquier dosis se alcanza en 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. 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. Candesartan 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 candesartan y losartan 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 candesartan cilexetil 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mm Hg con losartan potásico 100 mg una vez al día (la diferencia en las reducciones de la presión fue de 3,1/1,8 mm Hg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Cuando se utiliza candesartan cilexetil junto con hidroclorotiazida, el efecto sobre la disminución de la presión arterial es aditivo. También se observa un aumento del efecto antihipertensivo cuando se combina candesartan cilexetil con amlodipina o felodipina.

Los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona inducen un efecto antihipertensivo menos pronunciado en los pacientes de raza negra

(normalmente una población con bajos niveles de renina) que en el resto de los grupos; lo mismo sucede con candesartan. En un ensayo clínico abierto con 5.156 pacientes que presentaban hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartan 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,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Candesartan aumenta el flujo sanguíneo renal y no tiene efecto ni aumenta la tasa de filtración glomerular, a la vez que 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 candesartan 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 candesartan sobre la progresión a nefropatía diabética.

Los efectos de candesartan 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 ancianos (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 candesartan 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 candesartan y de 167/90 a 149/82 mm Hg en el grupo control. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al criterio de valoración principal, acontecimientos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente vascular cerebral no mortal e infarto de miocardio no mortal). Se produjeron 26,7 acontecimientos por cada 1000 pacientes-año en el grupo de candesartan frente a 30,0 acontecimientos por cada 1000 pacientes-año en el grupo control (riesgo relativo, 0,89; IC del 95%, 0,75 a 1,06;  $p = 0,19$ ).

#### Población pediátrica – hipertensión

Los efectos antihipertensivos de candesartan en niños de 1 a <6 años y de 6 a <17 años se evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego multicéntricos, de 4 semanas, de búsqueda de dosis.

En niños de 1 a menos de 6 años, 93 pacientes, el 74% de los cuales tenían una enfermedad renal, se aleatorizaron para recibir una dosis oral de una suspensión de candesartan cilexetil a 0,05, 0,20 ó 0,40 mg/kg una vez al día. El método principal de análisis fue la pendiente del cambio en la presión arterial sistólica (PAS) como una función de la dosis. La PAS y la presión arterial diastólica (PAD) disminuyó de 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg desde la línea base en las tres dosis de candesartan cilexetil. Sin embargo, dado que no había grupo placebo, la verdadera magnitud de los efectos de la presión arterial sigue siendo incierta, lo que hace difícil una evaluación concluyente del balance beneficio-riesgo en este grupo de edad.

En niños de 6 a menos de 17 años, se aleatorizaron 240 pacientes para recibir placebo o dosis bajas, medias o altas de candesartan cilexetil en una proporción de 1:2:2:2. Para niños que pesaban < 50 kg, las dosis de candesartan cilexetil fueron de 2, 8 ó 16 mg una vez al día. En niños que pesaban > 50 kg, las dosis de candesartan cilexetil fueron de 4, 16 ó 32 mg una vez al día. Candesartan a dosis agrupadas redujo la PASSE en 10,2 mmHg ( $P < 0,0001$ ) y la PADSE ( $P=0,0029$ ) en 6,6 mmHg, desde la línea base. En el grupo placebo, también hubo una reducción de 3,7 mmHg en la PASSE ( $p=0,0074$ ) y 1,80 mmHg para la PADSE ( $p=0,0992$ ) desde la línea base. A pesar del amplio efecto placebo, todas las dosis individuales de candesartan (y todas las dosis agrupadas) fueron significativamente superiores al placebo. La respuesta

máxima en la reducción de la presión arterial en niños por debajo y por encima de 50 kg se obtuvo con las dosis de 8 mg y 16 mg, respectivamente y el efecto se estabilizó después de este punto.

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

### Insuficiencia cardíaca

El tratamiento con candesartan cilexetil reduce la mortalidad, reduce la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, como se demuestra en el programa Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM).

Este programa de ensayos doble ciego y controlados con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (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 FEVI ≤ 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 ≤ 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 candesartan 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 candesartan cilexetil (89%) lo hacían en la dosis objetivo de 32 mg.

En el CHARM-Alternative, el criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartan 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 candesartan (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 este criterio de valoración, 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. El criterio de valoración compuesto de mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartan (CR, 0,80; IC del 95%, 0,70-0,92; p = 0,001). El 36,6% de los pacientes tratados con candesartan (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 este criterio de valoración, 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 estos criterios de valoración compuestos contribuyeron a los efectos favorables de candesartan. El tratamiento con candesartan cilexetil mejoró la clase funcional de la NYHA (p = 0,008).

En el CHARM-Added, el criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartan 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 candesartan (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 este criterio de valoración, 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. El criterio de valoración compuesto de mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente en el grupo de candesartan; CR, 0,87 (IC del 95%, 0,78 a 0,98,  $p = 0,021$ ). El 42,2% de los pacientes tratados con candesartan (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 este criterio de valoración, 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 estos criterios de valoración compuestos contribuyeron a los efectos favorables de candesartan. El tratamiento con candesartan cilexetil mejoró la clase funcional de la NYHA ( $p = 0,020$ ).

En el CHARM-Preserved no se alcanzó una reducción estadísticamente significativa en el criterio de valoración compuesto 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 candesartan fueron coherentes y no dependieron de la edad, el sexo o la medicación concomitante de los pacientes. Candesartan 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 recomendaciones terapéuticas.

En pacientes con ICC y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI  $\leq 40\%$ ), candesartan disminuyó la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar de enclavamiento, aumentó la actividad de renina plasmática y la concentración de angiotensina II y redujo los niveles de aldosterona.

### General

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

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

### ***Propiedades farmacocinéticas***

#### ***Absorción y distribución***

Tras la administración oral, candesartan cilexetil se transforma en la sustancia activa candesartan. La biodisponibilidad absoluta de candesartan es aproximadamente del 40% tras la toma de una solución oral de candesartan cilexetil. La biodisponibilidad relativa de la formulación en comprimidos, comparada con la solución oral, es aproximadamente del 34%, con una variabilidad muy pequeña. La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es, por tanto, del 14%. La concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se alcanza de 3 a 4 horas después de la ingestión del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartan aumentan de forma lineal con el aumento de las dosis en el intervalo posológico terapéutico. La farmacocinética de candesartan no varió en función del sexo. El área bajo la curva (AUC) de concentraciones séricas respecto al tiempo para candesartan no se modifica de forma significativa por los alimentos.

Candesartan muestra una elevada unión a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución de candesartan es de 0,1 l/kg.

La biodisponibilidad de candesartan no se ve influenciada por el efecto de la comida.

#### ***Biotransformación y eliminación***

Candesartan se elimina principalmente sin modificar por vía urinaria y biliar y solo una pequeña cantidad se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios disponibles sobre interacciones indican que no tiene efectos sobre las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Basándose en los datos in vitro, no se espera que se produzcan interacciones in vivo con fármacos metabolizados por las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450. La semivida de eliminación terminal de candesartan es aproximadamente de 9 horas. No se produce acumulación tras dosis repetidas.

El aclaramiento plasmático total de candesartan es de unos 0,37 ml/min/kg, con un aclaramiento renal aproximadamente de 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartan se realiza por filtración glomerular y secreción tubular activa. Tras una dosis oral de candesartan cilexetil marcado con <sup>14</sup>C, aproximadamente el 26% se excreta en la orina como candesartan y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% se recupera en las heces como candesartan y el 10% como el metabolito inactivo.

#### ***Farmacocinética en poblaciones especiales***

En la población mayor de 65 años, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC aumentaron aproximadamente un 50% y un 80%, respectivamente, en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de acontecimientos



adversos fueron similares tras una dosis determinada de Candesartan Vannier en los pacientes jóvenes y ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la  $C_{\max}$  y el AUC aumentaron con dosis repetidas aproximadamente en un 50% y un 70%, respectivamente, pero el  $t_{1/2}$  no varió en comparación con los pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal grave fueron del 50% y el 110%, respectivamente. El  $t_{1/2}$  terminal de candesartan fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. El AUC de candesartan en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave. En dos estudios, ambos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se observó un aumento del AUC medio de candesartan aproximadamente del 20% en un estudio y del 80% en otro. No se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de candesartan se evaluaron en niños hipertensos de 1 a <6 años y de 6 a <17 años en dos estudios PK de dosis única.

En niños con edades de 1 a <6 años, 10 niños con peso de 10 a <25 kg recibieron una dosis única de 0,2 mg/kg de suspensión oral. No hubo correlación entre la  $C_{\max}$  y el AUC con la edad o el peso. No se han recogido datos de aclaramiento, por tanto, no se conoce la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso/edad en esta población.

En niños con edades de 6 a <17 años, 22 niños recibieron una dosis única de 16 mg en comprimidos.

No hubo correlación entre la  $C_{\max}$  y el AUC con la edad. Sin embargo, el peso parece tener una correlación significativa con el AUC ( $p=0,011$ ) y la  $C_{\max}$  ( $p=0,012$ ). No se han recogido datos de aclaramiento, por tanto, no se conoce la posibilidad de una correlación entre el aclaramiento y el peso/edad en esta población.

Los niños >6 años tuvieron una exposición similar a la de los adultos a los que se les administró la misma dosis.

No se ha investigado la farmacocinética de candesartan cilexetil en pacientes pediátricos <1 año de edad.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

No hubo pruebas de toxicidad sistémica anormal ni toxicidad en órganos efectores en dosis clínicamente relevantes. En estudios preclínicos sobre seguridad, se observaron efectos de candesartan cilexetil en dosis altas sobre los parámetros renales y eritrocitarios en ratones, ratas, perros y monos. Candesartan cilexetil redujo los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Los efectos sobre los riñones (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulo basófilo, aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) inducidos por candesartan cilexetil podrían ser secundarios al efecto hipotensor que provoca alteraciones de la perfusión renal. Además, candesartan cilexetil indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares. Se consideró que estos cambios se debieron a la acción farmacológica de candesartan cilexetil. En cuanto a las dosis terapéuticas de candesartan cilexetil en el ser humano, la hiperplasia/hipertrofia de las células renales yuxtaglomerulares no parece tener ninguna relevancia.

Se ha observado fetotoxicidad en las etapas finales de la gestación (véase la sección *Precauciones*).

Los datos de las pruebas de mutagenicidad in vitro e in vivo indican que candesartan cilexetil no tiene actividad mutagénica o clastogénica en condiciones de uso clínico.

No hubo evidencias de carcinogenicidad.

En estudios preclínicos en ratas normotensas neonatales y jóvenes, candesartan cilexetil causó una reducción del peso corporal y del peso del corazón. Como en los animales adultos, estos efectos se consideran resultado de la acción farmacológica de

candesartan cilexetil. A la dosis más baja ensayada, 10 mg/kg, la exposición a candesartan cilexetil fue de 12 a 78 veces la exposición alcanzada en los niños de 1 a menos de 6 años, tratados con 0,2 mg/kg de candesartan cilexetil, y de 7 a 54 veces la encontrada en niños de 6 a menos de 17 años, tratados con 16 mg/kg de candesartan cilexetil. Como en estos estudios no se identificó un nivel sin efecto observado, se desconoce el margen de seguridad de los efectos en el peso del corazón y, por tanto, la relevancia clínica de dicho hallazgo.

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

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### ***Posología en la hipertensión***

La dosis inicial recomendada y la dosis habitual de mantenimiento de Candesartan Vannier es de 8 mg una vez al día. En la mayoría de los casos, el 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.

Candesartan Vannier puede administrarse también con otros agentes antihipertensivos. Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida a diferentes dosis de Candesartan Vannier tiene un efecto antihipertensivo aditivo (ver secciones *Contraindicaciones*, *Advertencias* y *Precauciones*, *Interacciones*, *Propiedades farmacodinámicas*).

### **Ancianos**

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

### **Pacientes con depleción del volumen intravascular**

Puede probarse una dosis inicial de 4 mg en pacientes con riesgo de hipotensión, como los pacientes que presentan depleción del volumen intravascular (véase la sección *Advertencias* y *Precauciones*).

### **Pacientes con 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 ( $Cl_{\text{creatinina}} < 15$  ml/min) es limitada (véase la sección *Advertencias* y *Precauciones*).

### **Pacientes con 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. Candesartan Vannier está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis (véanse las secciones *Contraindicaciones* y *Propiedades farmacocinéticas*).

### **Pacientes de raza negra**

El efecto antihipertensivo de candesartan es menos pronunciado en los pacientes de raza negra que en otros grupos. Por lo tanto, en pacientes de raza negra, posiblemente se requiera con mayor frecuencia ajustar la dosis de Candesartan

Vannier y añadir otros tratamientos para controlar la presión arterial, en comparación con otros grupos (véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*).

#### Población pediátrica

*Niños y adolescentes de 6 a < 18 años:*

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

- Para pacientes con un peso < 50 kg: en pacientes cuya presión arterial no se controle adecuadamente, 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 se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 8 mg una vez al día y luego a 16 mg si es necesario (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en pacientes pediátricos.

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

Para niños con una posible depleción del volumen intravascular (ej., pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartan Vannier debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica y se debe considerar una dosis inicial más baja que la dosis inicial general mencionada anteriormente (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

No se ha estudiado Candesartan Vannier en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/ min/ 1,73m<sup>2</sup> (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

#### Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartan es menos pronunciado en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

#### Niños menores de 1 año a <6 años

- No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños de 1 a < 6 años. Actualmente, los datos disponibles están descritos en la sección *Propiedades farmacodinámicas* pero no se puede hacer una recomendación posológica.
- Candesartan Vannier está contraindicado en niños menores de 1 año (ver sección *Contraindicaciones*).

#### **Posología en la insuficiencia cardíaca**

La dosis inicial recomendada de Candesartan Vannier 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 (véase la 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. Candesartan Vannier se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, diuréticos y digital, o una combinación de estos medicamentos. Candesartan Vannier se puede administrar de forma conjunta con un IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. No se recomienda la combinación de un IECA, un diurético ahorrador de potasio y Candesartan Vannier y solamente se debe considerar tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y

riesgos potenciales (ver secciones *Advertencias y Precauciones, Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas*).

#### Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes ancianos, pacientes con depleción del volumen intravascular o pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada.

#### Población pediátrica

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

#### **Forma de administración**

Vía oral.

Candesartan Vannier debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos.

La biodisponibilidad de candesartan no se ve influenciada por el efecto de la comida.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en su composición.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (véanse las secciones *Advertencias y Precauciones*)

Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Niños menores de 1 año.

El uso concomitante de Candesartan Vannier con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones *Interacciones, Propiedades farmacodinámicas*).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### Insuficiencia renal

Al igual que otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, deberán preverse cambios en la función renal de los pacientes susceptibles tratados con Candesartan Vannier.

Cuando se utiliza Candesartan Vannier en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda vigilar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal ( $Cl_{\text{creatinina}} < 15$  ml/min) es limitada. En tales pacientes, la dosis de Candesartan Vannier deberá ajustarse cuidadosamente mediante un control preciso 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 Candesartan Vannier se recomienda vigilar la creatinina y el potasio séricos. En los ensayos clínicos sobre la insuficiencia cardíaca no se incluyó a pacientes con creatinina sérica > 265  $\mu\text{mol/l}$  (> 3 mg/dl).

#### Uso en pacientes pediátricos, incluyendo a pacientes con insuficiencia renal

Candesartan Vannier no se ha estudiado en niños con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/ min/ 1,73 m<sup>2</sup> (ver sección *Posología y Forma de Administración*).

#### 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 Candesartan Vannier 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 candesartan. 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 verse especialmente afectada por el bloqueo de los receptores AT1 como resultado de la reducción del volumen plasmático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por tanto, en los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis de Candesartan Vannier deberá ajustarse cuidadosamente mediante el control preciso de la presión arterial.

#### Estenosis de la arteria renal

Los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único.

#### Transplante renal

Existe evidencia clínica limitada con respecto al uso de Candesartan Vannier en pacientes que han sido sometidos a transplante renal.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver las secciones *Interacciones y Propiedades farmacodinámicas*).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se 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.

#### Hipotensión

Durante el tratamiento con Candesartan Vannier 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 niños con una posible depleción del volumen intravascular (ej. pacientes tratados con diuréticos, particularmente aquellos con insuficiencia renal), el tratamiento con Candesartan Vannier debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica y se debe considerar una dosis inicial más baja (ver sección *Posología y Forma de administración*).

#### Anestesia y cirugía

En pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II puede producirse hipotensión durante la anestesia y la cirugía, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. En casos muy raros, la hipotensión puede ser tan intensa que requiera la administración de vasopresores y/o líquidos intravenosos.

#### Estenosis valvular aórtica y mitral (miocardiopatía hipertrófica obstructiva)

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral hemodinámicamente relevante, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

#### Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no suelen responder a los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Candesartan Vannier en esta población.

#### Hiperpotasemia

El uso concomitante de Candesartan Vannier con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de potasio (p. ej., heparina) puede aumentar los niveles séricos de potasio en pacientes hipertensos. Se deben realizar los controles apropiados de los niveles de potasio.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Candesartan Vannier pueden sufrir hiperpotasemia. Se recomienda el control periódico de los niveles de potasio sérico. No se recomienda combinar un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (por ej. espironolactona) y Candesartan Vannier y solo debería hacerse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

#### General

En pacientes cuya función renal y tono vascular dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros fármacos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en casos raros, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de que se produzcan efectos similares con los ARA-II. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la excesiva disminución de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o una apoplejía.

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

Candesartan Vannier contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios (raros) de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa/galactosa no deben tomar este medicamento.

### 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 (véase las secciones *Contraindicaciones* y *Interacciones*).

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

## **INTERACCIONES**

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

En los estudios clínicos farmacocinéticos se han analizado los compuestos siguientes: hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (a saber, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina y enalapril. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con estos medicamentos.

No se recomienda el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (p. ej., heparina). Se deben realizar los controles apropiados de los niveles de potasio (véase la sección *Advertencias y Precauciones*). Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con los ARA-II. No se recomienda el uso concomitante de Candesartan Vannier con litio. Si tal combinación es necesaria, se recomienda un control exhaustivo de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran ARA-II junto con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como por ejemplo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINE no selectivos, puede atenuarse el efecto antihipertensivo.

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal incluyendo una posible insuficiencia renal aguda y puede aumentar los niveles séricos de potasio, sobre todo en pacientes con la función renal ya deteriorada, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. La combinación deberá utilizarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Deberá mantenerse una hidratación adecuada de los pacientes; se aconseja vigilar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de ese momento.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones *Contraindicaciones*, *Advertencias y Precauciones* y *Propiedades Farmacodinámicas*).

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

**No se recomienda el uso de ARA-II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección Advertencias y Precauciones). El uso de ARA-II está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (véanse las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).**

Las pruebas epidemiológicas sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; 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) (véase la sección Datos preclínicos sobre seguridad).

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 (véanse las secciones *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones*).

#### Lactancia

Puesto que no se dispone de información sobre el uso de Candesartan Vannier 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.

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

No se han realizado estudios de los efectos de candesartan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, durante el tratamiento con Candesartan Vannier pueden producirse mareos ocasionales o cansancio.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Tratamiento de la hipertensión

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos controlados fueron leves y transitorias. La incidencia general de acontecimientos adversos no mostró ninguna relación con la dosis o la edad. Los abandonos del tratamiento por acontecimientos adversos fueron similares con candesartan cilexetil (3,1%) y con placebo (3,2%).

En un análisis agrupado de los datos procedentes de ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas a candesartan cilexetil se definieron según una incidencia de acontecimientos adversos al menos un 1% mayor que 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 siguientes tablas son: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) 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 raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos/ vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Nauseas
	No conocida	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anómala o hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteraciones renales, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (véase sección <i>Advertencias y Precauciones</i> )

#### Exploraciones complementarias

En general, no se observaron influencias clínicamente importantes de Candesarant Vannier 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 Candesarant Vannier. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda vigilar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina.

#### Población pediátrica

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

- Cefaleas, mareos, e infecciones del tracto respiratorio superior, son “muy frecuentes” (ej.  $\geq 1/10$ ) en niños y “frecuentes” ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) en adultos.

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

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

#### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de experiencias adversas de Candesartan Vannier en pacientes con insuficiencia cardíaca fue coherente con la farmacología del medicamento y el estado de salud de los pacientes. En el programa clínico CHARM, que comparó el Candesartan Vannier en dosis hasta de 32 mg (n = 3.803) con placebo (n = 3.796), el 21,0% de los pacientes del grupo de candesartan cilexetil y el 16,1% del grupo placebo abandonaron el tratamiento por acontecimientos adversos.

Las reacciones adversas que se comunicaron más frecuentemente fueron hiperpotasemia, hipotensión y alteraciones renales. Estos acontecimientos fueron más comunes 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 espironolactona.

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

### Exploraciones complementarias

La hiperpotasemia y las alteraciones renales son comunes en pacientes tratados con Candesarán Vannier para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de la creatinina y el potasio séricos (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### Síntomas

Basándose en consideraciones farmacológicas, es probable que la principal manifestación de una sobredosis sea hipotensión sintomática y mareos. En informes de casos aislados de sobredosis (hasta 672 mg de candesartan cilexetil), los pacientes se recuperaron sin complicaciones.

### Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática, deberán tratarse los síntomas y controlarse las constantes vitales. Se colocará al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se aumentará el volumen plasmático mediante la infusión de solución isotónica salina, por ejemplo. Si todas estas medidas no resultasen suficientes, deberán administrarse fármacos simpaticomiméticos. Candesarán no se elimina por hemodiálisis.

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

### Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología"	☎	(011) - 4658-7777 (011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez	☎	(011) - 4962-6666 (011) - 4962-2247

## **PRESENTACIONES**

CANDESARTAN VANNIER, se presenta en forma de comprimidos en envases conteniendo 30 comprimidos.

**Conservación:** conservar a temperatura ambiente hasta 30° C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA  
RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Elaborado en:** Avda. Miralcampo, N°7, Pol. Ind. Miralcampo 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), España.

**Importado y distribuido por:** LABORATORIO VANNIER S.A.  
Benito Quinquela Martín 2228 (1296), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Teléfono: (011) 5031-1204/1201  
(011) 4303 – 4365/4366/4114

**Directora Técnica:** María Florencia Perez - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°

Última revisión: Noviembre 2020



PEREZ Maria Florencia  
CUIL 27245679292



PAROLA VARAS Pablo Andres  
CUIL 20304079887



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**Proyecto de rotulo de Envase Primario**

**CANDESARTAN VANNIER 8 mg  
CANDESARTAN CILEXETIL  
Laboratorio Vannier S.A.**

**Lote:  
Vencimiento:**



**PAROLA VARAS Pablo Andres  
CUIL 20304079887**



**PEREZ Maria Florencia  
CUIL 27245679292**



**LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932**

**Proyecto de rotulo de Envase Primario**

**CANDESARTAN VANNIER 16 mg  
CANDESARTAN CILEXETIL  
Laboratorio Vannier S.A.**

**Lote:  
Vencimiento:**



**PAROLA VARAS Pablo Andres  
CUIL 20304079887**



**PEREZ Maria Florencia  
CUIL 27245679292**



**LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932**

**PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO**

**CANDESARTAN VANNIER  
CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg  
Comprimidos**

**Venta bajo receta**

**Industria Española**

**Composición:**

*Cada comprimido de 8 mg contiene:*

Candesartan cilexetil	8,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,20 mg
Lactosa monohidrato	54,80 mg
Almidón de maíz	12,40 mg
Dietilenglicol monoetil éter	1,60 mg
Estearato de magnesio	0,25 mg
Óxido de hierro rojo (E172)	0,25 mg

**Posología y forma de administración:** ver prospecto adjunto.

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**Conservación:** conservar a temperatura ambiente hasta 30° C.

**Presentación:** envase con 30 comprimidos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN  
NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Elaborado en:** Avda. Miralcampo, N°7, Pol. Ind. Miralcampo 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), España.

**Importado y distribuido por:** LABORATORIO VANNIER S.A.  
Benito Quinquela Martín 2228 (1296), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Teléfono: (011) 5031-1204/1201  
(011) 4303 – 4365/4366/4114

**Directora Técnica:** María Florencia Perez - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



Certificado N°

PAROLA VARAS Pablo Andres  
CUIL 20304079887



PEREZ Maria Florencia  
CUIL 27245679292



## PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

### CANDESARTAN VANNIER CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Española

#### **Composición:**

*Cada comprimido de 16 mg contiene:*

Candesartan cilexetil	16,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,40 mg
Lactosa monohidrato	109,6 mg
Almidón de maíz	24,80 mg
Dietilenglicol monoetil éter	3,20 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg
Óxido de hierro rojo (E172)	0,50 mg

**Posología y forma de administración:** ver prospecto adjunto.

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**Conservación:** conservar a temperatura ambiente hasta 30° C.

**Presentación:** envase con 30 comprimidos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN  
NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Elaborado en:** Avda. Miralcampo, N°7, Pol. Ind. Miralcampo 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), España.

**Importado y distribuido por:** LABORATORIO VANNIER S.A.  
Benito Quinquela Martín 2228 (1296), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Teléfono: (011) 5031-1204/1201  
(011) 4303 – 4365/4366/4114

**Directora Técnica:** María Florencia Perez - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio  
de la Nación.  
Certificado N°



PAROLA VARAS Pablo Andres  
CUIL 20304079887



PEREZ Maria Florencia  
CUIL 27245679292



LABORATORIO VANNIER S.A.  
SARRO S. María del Rodolfo  
CUIL 20047031932



11 de marzo de 2021

**DISPOSICIÓN N° 1578**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59397**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000247-19-7**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg - COMPRIMIDO	665013
CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg - COMPRIMIDO	665026



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685



Buenos Aires, 10 DE MARZO DE 2021.-

**DISPOSICIÓN N° 1578**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59397**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: LABORATORIO VANNIER S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6460

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: CANDESARTAN VANNIER 8 MG

Nombre Genérico (IFA/s): CANDESARTAN CILEXETIL

Concentración: 8 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg
----------------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,25 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 54,8 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 12,4 mg NÚCLEO 1
ETERMONOETILICO DE DIETILENGLICOL 1,6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,25 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL

Contenido por envase primario: 15

Contenido por envase secundario: 30 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: SIN CONDICIONES ESPECIALES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09CA06

Acción terapéutica: HIPOTENSOR

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de la angiotensina II.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Candesartan cilexetil está indicado para el tratamiento de: • Hipertensión esencial en adultos. • Hipertensión en niños y adolescentes de 6 a 18 años. • Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda menor o igual al 40%) cuando no se toleran los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), o como terapia adicional a los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, N°7, POL. IND. MIRALCAMPO 19200, AZUQUECA DE HENARES	GUADALAJARA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, N°7, POL. IND. MIRALCAMPO 19200, AZUQUECA DE HENARES	GUADALAJARA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, N°7, POL. IND. MIRALCAMPO 19200, AZUQUECA DE HENARES	GUADALAJARA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
---------------------------	--	-------------	--------------------------

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VANNIER S.A.	7225/14	BENITO QUINQUELA MARTÍN 2228	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

Nombre comercial: CANDESARTAN VANNIER 16 MG

Nombre Genérico (IFA/s): CANDESARTAN CILEXETIL

Concentración: 16 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg

**Excipiente (s)**

OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,5 mg NÚCLEO 1  
 ETERMONOETILICO DE DIETILENGLICOL 3,2 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1  
 HIDROXIPROPILCELULOSA 6,4 mg NÚCLEO 1  
 LACTOSA MONOHIDRATO 109,6 mg NÚCLEO 1  
 ALMIDON DE MAIZ 24,8 mg NÚCLEO 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA



Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL

Contenido por envase primario: 15

Contenido por envase secundario: 30 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: SIN CONDICIONES ESPECIALES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C09CA06

Acción terapéutica: HIPOTENSOR

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de la angiotensina II.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Candesartan cilexetil está indicado para el tratamiento de: • Hipertensión esencial en adultos. • Hipertensión en niños y adolescentes de 6 a 18 años. • Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda menor o igual al 40%) cuando no se toleran los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), o como terapia adicional a los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo, cuando el

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, N°7, POL. IND. MIRALCAMPO 19200, AZUQUECA DE HENARES	GUADALAJARA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, N°7, POL. IND. MIRALCAMPO 19200, AZUQUECA DE HENARES	GUADALAJARA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, N°7, POL. IND. MIRALCAMPO 19200, AZUQUECA DE HENARES	GUADALAJARA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VANNIER S.A.	7225/14	BENITO QUINQUELA MARTÍN 2228	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000247-19-7



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA