



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CANDESARTAN

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Bloqueadores de los receptores de angiotensina II, monoterapia

**Código ATC:** C09CA06.

### 3.1. Farmacodinamia

Candesartán cilexetilo es un profármaco que tras su administración por vía oral se hidroliza en el tracto gastrointestinal transformándose en candesartán, un antagonista competitivo de los receptores de la angiotensina II con actividad selectiva sobre el sub-tipo AT1, por el cual muestra una afinidad 10.000 veces superior a la registrada por el AT2. Bloquea la unión de la angiotensina II a sus receptores en el músculo liso, glándula suprarrenal y otros tejidos, inhibiendo así el efecto vasopresor del sistema renina-angiotensina, la síntesis y liberación de aldosterona y la reabsorción de sodio a nivel renal. No ejerce efectos inhibitorios sobre la enzima angiotensina-convertasa y no bloquea ni se une a otros receptores hormonales o a canales iónicos conocidos de importancia en la regulación cardiovascular.

La administración de una dosis única de candesartán cilexetilo genera una reducción apreciable de la presión arterial dentro de las primeras 2 horas que persiste por 24 horas. Con el uso diario se evidencia un efecto antihipertensivo sustancial a las 2 semanas y una respuesta terapéutica óptima en 4-6 semanas.

En pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA clases II-IV el candesartán cilexetilo ha demostrado disminuir las tasas de morbi-mortalidad y hospitalización, además de mejorar significativamente los signos y síntomas de la condición.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción y distribución

Luego de su administración oral el candesartán cilexetilo es hidrolizado durante su absorción en el tracto gastrointestinal y convertido en su forma activa, candesartán, el cual alcanza concentraciones plasmáticas pico en 3-4 horas. Su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 15% y no es afectada por la presencia de alimentos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se une a proteínas plasmáticas en un 99% y exhibe un volumen de distribución aparente de 0.13 L/kg. En modelos animales se distribuye en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

### **Biotransformación y eliminación**

Se metaboliza escasamente en el hígado (mediante CYP2C9) dando lugar a cantidades mínimas de un producto O-desetilado carente de actividad farmacológica. Se excreta mayoritariamente como candesartán inalterado por vía biliar (56%) y por la orina (26%). Su vida media de eliminación es de aproximadamente 9 horas.

### **Insuficiencia renal, hepática y Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

Las concentraciones plasmáticas del candesartán se elevan de manera considerable.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

Los ensayos de carcinogenicidad en ratones y rata expuestos por 104 semanas a dosis de candesartán 7 y 70 veces superiores, respectivamente, a la dosis máxima equivalente por vía oral recomendada en humanos, no mostraron evidencias de tumorigenicidad.

Aunque en las pruebas de mutagenicidad el candesartán fue positivo en el ensayo in vitro de aberración cromosómica en células pulmonares de hámster chino, se registraron resultados negativos en los ensayos in vitro de mutación genética en células ováricas de hámster chino, de células de linfoma de ratón, de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata y de mutagénesis bacteriana de Ames, así como en el ensayo in vivo de micronúcleos de ratón.

En estudios de toxicidad reproductiva en ratas con dosis de candesartán cilexetilo de 10 mg/kg/día (2.8 veces superiores a la dosis máxima equivalente usada en humanos) durante los últimos días de gestación y con la lactancia, se observó una elevada incidencia de hidronefrosis y una reducción de la tasa de supervivencia en las crías. En conejos y ratones, sin embargo, la administración dosis orales de 3 y 1000 mg/kg/día (1.7 y 138 veces, respectivamente, superiores a la dosis máxima equivalente en humanos) no generó fetotoxicidad.

En ratas la administración de dosis orales hasta 83 veces superiores a la dosis máxima equivalente usada en humanos no produjo alteraciones de la fertilidad ni en el desempeño reproductivo.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión arterial



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o menor a 40%) en casos de intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### **Adultos**

##### Hipertensión arterial

4 - 32 mg una vez al día. Se recomienda dosis inicial de 4 mg/día con incrementos graduales según necesidad y tolerancia del paciente.

##### Insuficiencia cardíaca

Iniciar con 4 mg una vez al día e incrementar (duplicando la dosis) a intervalos de 2 semanas hasta un total de 32 mg/día.

### 5.2. Dosis máxima

32 mg/día.

El uso de dosis superiores no genera beneficio alguno desde el punto de vista terapéutico y, por el contrario, podrían ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. Se inicia con 4 mg/día y se ajusta gradualmente con base en la respuesta clínica y tolerancia del paciente. En pacientes con insuficiencia severa (depuración de creatinina < 15 ml/minuto) la información es limitada, por lo cual se recomienda usar con precaución y vigilancia periódica de la presión arterial y la función renal.

#### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. Se inicia con 4 mg/día y se ajusta gradualmente con base en la respuesta clínica y tolerancia del paciente. En pacientes con insuficiencia severa y/o colestasis el uso está contraindicado.

#### **Insuficiencia renal**

En pacientes que presentan una alteración de la función renal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis inicial es de 4 mg. La dosis debe ir ajustándose de acuerdo a la respuesta. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal de carácter muy grave o terminal (Clcreatinina < 15 ml/min).

#### **Insuficiencia hepática**

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

No se requieren ajustes de la dosis.

## **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

Frecuentes: Infección respiratoria.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy raras: Leucopenia, neutropenia, agranulocitosis.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy raras: Hiponatremia, hiperpotasemia.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Mareos, cefalea, vértigo.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: Vértigo.

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hipotensión.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior.

Muy raras: Tos.

Frecuencia no conocida: Rinitis, faringitis.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos gastrointestinales**

Muy raras: Náuseas.

No conocida: Diarrea.

## **Trastornos hepatobiliares**

Muy raras: Aumento de las enzimas hepáticas, disfunción hepática, hepatitis.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy raras: Angioedema, erupción, prurito, urticaria.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy raras: Dolor de espalda, mialgia, artralgia.

## **Trastornos renales y urinarios**

Muy raras: Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles.

## **Exploraciones complementarias**

Frecuentes: Incrementos de creatinina, urea y potasio. Se recomienda monitoreo periódico de creatinina y potasio en suero.

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve).

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

El uso concomitante de candesartán con medicamentos que aumentan los niveles séricos de potasio (diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, heparina) o con suplementos de potasio puede conducir a hiperpotasemia.

El uso con antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo en pacientes con depleción de volumen, o deshidratados, ancianos o con función renal comprometida, puede conducir a falla renal aguda, así como a una reducción del efecto antihipertensivo del candesartán. Si la combinación fuese necesaria, se recomienda precaución y vigilancia periódica la función renal.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos adversos durante el uso concomitante con antagonistas de angiotensina II. Por



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ello, se debe evita en lo posible la terapia combinada. De ser necesario el uso conjunto, se recomienda precaución y vigilancia periódica los niveles séricos de litio.

El uso combinado de candesartán con inhibidores de la ECA o con aliskireno puede incrementar por sinergismo el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y falla renal aguda.

## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Dado que en pacientes con depleción de volumen y/o sodio (secundaria a restricción de sal, terapia diurética prolongada, diarrea intensa o vómitos) podría presentarse hipotensión grave al iniciar un tratamiento con antagonistas de angiotensina II, se recomienda verificar el balance hidro-electrolítico del paciente antes de comenzar la terapia y corregirlo en caso de alteración.

Durante el tratamiento se deben realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina, en especial en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema (inhibidores de la ECA) se ha asociado con hipotensión aguda, oliguria, azotemia y, en raras ocasiones, con insuficiencia renal aguda y muerte. En tal sentido, se debe considerar dicha posibilidad al usar un antagonista de la angiotensina II en estos pacientes.

Durante la terapia se deben realizar controles periódicos la función renal y, ante la aparición de un cuadro de disfunción o insuficiencia clínicamente importante, considerar la suspensión del medicamento.

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario, por lo general, son refractarios al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no es recomendable usar candesartán en ellos.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve a moderada, estenosis valvular aórtica o mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y en ancianos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los bloqueadores de receptores de angiotensina II e Inhibidores de ECA (IECAs) no deberían ser utilizados concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

## 8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia clínica de fetotoxicidad (falla renal severa, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retraso de la osificación craneana y muerte fetal) y toxicidad neonatal (hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, falla renal y muerte) asociada al uso de agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, se debe evitar el uso de candesartán cilexetilo durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. Antes de iniciar tratamiento con candesartán se debe descartar la posibilidad de embarazo y, así mismo, evitarlo durante el mismo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el candesartán se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 8.4. Fertilidad

No hay pruebas de que el candesartán reduzca la fertilidad en hombres o mujeres

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, con la administración pueden surgir efectos adversos tales como mareo y/o fatiga. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al candesartán, a otros antagonistas de los receptores de Angiotensina II y/o a los excipientes de la formulación.

Embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Insuficiencia hepática severa y/o colestasis.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Ante una sobredosis de candesartán las manifestaciones más probables serían mareos, hipotensión y taquicardia; y podría observarse bradicardia si se presenta estimulación parasimpática (vagal).



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. En presencia de hipotensión severa practicar medidas de estabilización. El fármaco no es removible por hemodiálisis.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2019