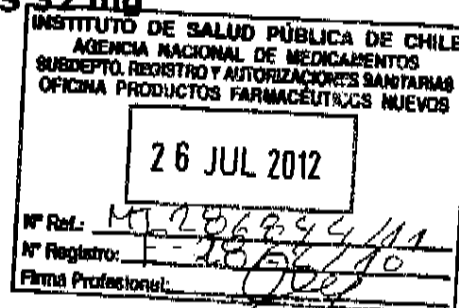


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BLOX COMPRIMIDOS 32 mg



COMPOSICIÓN

Cada comprimido de BLOX contiene:

Candesartan cilexetil 8 mg

Excipientes c.s

Excipientes: Hidroxipropilcelulosa, macrogol 8000, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio.

Candesartan cilexetil 16 o 32 mg

Excipientes c.s

Excipientes: Hidroxipropilcelulosa, macrogol 8000, almidón de maíz, dioctilsulfosuccinato de sodio, croscarmelosa sódica, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio, lactosa monohidrato.

FARMACOLOGÍA

Candesartan es una prodroga adecuada para ser administrada por vía oral. Es rápidamente convertido a droga activa, por la hidrólisis del éster de Candesartan, durante la absorción desde el tracto gastrointestinal, ~~y es utilizado en el tratamiento de la hipertensión. Sus principales ventajas sobre otros fármacos de esta familia (losartán y valsartán) es la dosificación, una vez al día, su rápida metabolización en el metabolito activo, sin actividad agonista detectable en el receptor AT1. Su ventaja sobre los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA) es la ausencia de tos seca y aguda o hipotensión ortostática que se han informado como eventos adversos al uso de los inhibidores de la ECA. En comparación con otros fármacos, igualmente eficaces empleados en el tratamiento de la hipertensión, candesartán muestra una menor frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos notificados hasta la fecha.~~

Candesartan no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (ECA), por la cual se convierte angiotensina I a angiotensina II y degrada a bradiquinina. No afecta a la ECA y no hay potenciación de bradiquinina o sustancia P. Es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II sean asociados a tos. Candesartan no se une o no bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos conocidos como importantes en la regulación cardiovascular.

En el tratamiento de la hipertensión, Candesartan es dosis-dependiente, y provoca reducción duradera de la presión sanguínea arterial, ~~candesartán reduce significativamente la presión arterial media, diastólica y sistólica, y la resistencia vascular renal, sin disminuir la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y el volumen sistólico.~~ La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, mientras que la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la potencia cardíaca no son afectadas. No hay signos de primeras dosis que causen hipotensión seria o exagerada o de efecto rebote después de cesar el tratamiento.

Ref.: MT286844/11

Reg.ISP N°: F-2862/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BLOX COMPRIMIDOS 32 mg**

Candesartan es efectivo en todos los grados de hipertensión. Después de administrar una sola dosis, el comienzo del efecto antihipertensivo ocurre generalmente dentro de las 2 a 4 horas después de la administración. Con tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión sanguínea es generalmente obtenida dentro de 4 semanas, y es sostenido durante todo el tratamiento. Este provee de efectiva reducción de la presión sanguínea durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Para aumentar la eficacia, Candesartan puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con otras drogas antihipertensivas, así como diuréticos tiazídicos y antagonistas de calcio.

En algunos estudios comparativos se ha encontrado que candesartan en dosis diaria única de 16 mg, podría tener una potencia levemente superior a Losartan en dosis única de 50 mg, en cuadros de la hipertensión leve a moderada

~~Candesartán ha demostrado tener efectos cardioprotectores y prevenir la proliferación del músculo liso. A pesar de que la angiotensina II tiene efectos estimulantes sobre el sistema nervioso simpático, candesartán administrado a pacientes con hipertensión esencial no provocó respuestas cardiovasculares o simpático miméticas en las pruebas de estrés al frío y psicológico, en comparación con placebo.~~

Candesartan es similarmente efectivo en todos los pacientes sin tener en cuenta la edad y sexo.

Los efectos hemodinámicas renales con Candesartan fueron favorables. Este incrementa el flujo sanguíneo renal y la fracción de filtración fue reducida. Candesartan no provoca efectos adversos sobre la glucosa sanguínea o el perfil lipídico.

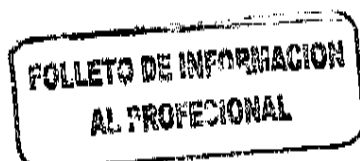
MECANISMO DE ACCIÓN

Si bien el mecanismo de acción aún se desconoce, Candesartán pertenece a la clase de antagonistas específicos no-peptídicos del receptor de angiotensina II del sub-tipo AT1 (~~el sub-tipo de receptor AT1 se encuentra en todo el sistema cardiovascular y renal, mientras que el sub-tipo de receptor AT2 se encuentra predominantemente en la médula suprarrenal, los ovarios y el desarrollo del feto~~) con unión estrecha y lenta disociación desde el receptor. No presenta actividad agonista por el receptor.

PERFIL FARMACOCINETICO

Absorción.

Luego de la administración oral, Candesartan Cilexetilo es convertido a la droga activa Candesartan. La biodisponibilidad absoluta promedio de Candesartan es aproximadamente



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BLOX COMPRIMIDOS 32 mg**

15%-40% después de la administración oral de Candesartan. El peak de la concentración sérica promedio (C_{máx}) es alcanzada a las 3 - 4 horas siguiente a la administración oral. Las concentraciones séricas de Candesartan aumentan linealmente con el incremento de la dosis en el rango terapéutico. En relación al sexo, no se ha observado diferencias en la farmacocinética de Candesartan. El área bajo la curva de Candesartan no es significativamente afectada por las comidas. Una sola dosis de candesartan permite tener la presión bajo control por 24 horas.

Distribución

Candesartan posee una unión a proteínas plasmáticas de más del 99%, principalmente a la albumina. El volumen de distribución de Candesartan es 0,13 L/Kg.

Metabolismo y eliminación

~~El pro fármaco candesartan ciloxetilo es des esterificado al metabolito CV 11974 (candesartán), y se presume que candesartan es completamente metabolizado a la CV 11974 durante la absorción de la pared intestinal, ya que candesartán no es detectable en el plasma.~~

~~Candesartan se somete a metabolismo hepático del citocromo P450 a través de la isoenzima CYP2C9, es un proceso que transforma en el metabolito activo (CV 11974) para el metabolito inactivo CV 15919.~~

~~A diferencia de valsartán y losartán, el tratamiento con candesartán depende exclusivamente de la generación de un metabolito activo, que no se acumula en la sangre (CV 11974 es el metabolito activo de candesartán). Posee un tiempo de vida media de 9 horas~~

Candesartan es principalmente eliminado sin cambios a través de la vía urinaria y bilis, y solamente una menor extensión es eliminada por metabolismo hepático. La vida media terminal de Candesartan es aproximadamente 9 horas. No hay acumulación luego de dosis múltiples.

El clearance plasmático total de Candesartan es alrededor de 0,37 mL/min/Kg, con un clearance renal de alrededor de 0,19 mL/min/Kg. Luego de una dosis oral de Candesartan Ciloxetilo-C¹⁴, cerca de 30% y 70% de la radioactividad es recuperada en la orina y heces, respectivamente.

Excreción

~~La tasa de aclaramiento renal es de 0,19 ml / minuto / kg. La excreción renal corresponde al 33% de la dosis administrada y el restante 67% se elimina por las heces. Tras una dosis oral radiactiva, el 26% de la dosis se recuperó como fármaco inalterado y como metabolito activo (CV 11974). El clearance total de fármaco es de 0,37 ml / minuto / kg.~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT286844/11

Reg. ISP N°: F-2862/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BLOX COMPRIMIDOS 32 mg**

Farmacocinética en poblaciones especiales

En el paciente mayor de edad (sobre 65 años) tanto la C_{máx} y el área bajo la curva (AUC) de Candesartan se encuentran incrementados en comparación con los pacientes jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos son similares después de la dosis de Candesartan en pacientes jóvenes y ancianos, por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis en el paciente mayor de edad.

~~En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la C_{máx} y la AUC de candesartán aumentaron durante la administración repetida aproximadamente en un 50% y 70%, respectivamente, pero la t_{1/2} terminal no fue modificada, en comparación con pacientes con la función renal normal. Las correspondientes variaciones en pacientes con insuficiencia renal grave fueron aproximadamente del 50% y 110%, respectivamente. La t_{1/2} terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a la de los pacientes con insuficiencia renal grave.~~

En pacientes con suave a moderado daño de la función hepática no se ha observado cambios en la farmacocinética de Candesartan.

Datos de seguridad preclínica

Una variedad de estudios de seguridad preclínica en varias especies, suponen efectos farmacológicos exagerados, debido a la modificación de la homeostasis del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La incidencia y severidad de los efectos inducidos fueron relacionados con la dosis y el tiempo y han mostrado ser reversibles en animales adultos. Fetotoxicidad ha sido observada al término del embarazo.

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

INDICACIONES CLÍNICAS

Esta indicado para:

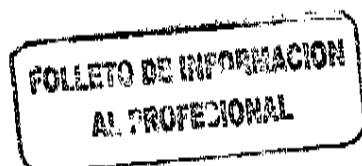
Tratamiento de la hipertensión.

Tratamiento **en pacientes de con** insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (**fracción de eyección menor o igual a 40%**), en complemento **en de** inhibidores de la ECA o en caso de intolerancia a esta clase de medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

No administrar a pacientes con hipersensibilidad a candesartan o a cualquier otro componente de la fórmula.

No administrar en Embarazo



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BLOX COMPRIMIDOS 32 mg****No administrar durante la lactancia****PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS**

Precaución al administrar a pacientes geriátricos de 75 años o mayores con insuficiencia cardíaca, debido a que en ellos se aumenta la posibilidad de tener una respuesta más sensible a la terapia. En los pacientes con insuficiencia cardíaca y / o hipotensión puede ocurrir un aumento de la creatinina sérica al iniciar la terapia o durante el tratamiento. Pacientes con estenosis de la arteria renal, unilateral o bilateral, pueden experimentar un aumento de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre (BUN), eventos que ya han sido reportados.

Pacientes con insuficiencia hepática, moderada; poseen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad de candesartan. Pacientes que se van a someter a una cirugía mayor o van a ser anestesiados, poseen un mayor riesgo de desarrollar hipotensión. Pacientes con depleción de sal y / o de volumen presentan mayor riesgo de hipotensión

La administración a pacientes con insuficiencia renal, oliguria, azotemia progresiva y / o debe realizarse con precaución, ya que la terapia con candesartan podría precipitar insuficiencia renal aguda o empeoramiento de esta.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartan, se puede producir hiperkalemia, especialmente cuando, de forma concomitante, se administra con inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona.

Depleción del volumen intravascular

La adición de 8 mg o más de Candesartan a pacientes pretratados con 12,5 mg de hidroclorotiazida fue bien tolerado. La administración concomitante de 25 mg o más de hidroclorotiazida con 16 mg de Candesartan por 8 semanas también fue bien tolerado. Sin embargo, en pacientes con severa depleción del volumen intravascular (así como los que reciben altas dosis de diuréticos) puede ocurrir hipotensión sintomática, como se describe para otros agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, esta condición podría ser corregida antes de administrar Candesartan, o se puede considerar la dosis inicial más baja de 4 mg.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Cuando se usa durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, candesartán se debe suspender lo más pronto posible.

Lactancia: No se conoce si Candesartan es excretado en la leche humana. Sin embargo,

Ref.: MT286844/11

Reg.ISP N°: F-2862/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BLOX COMPRIMIDOS 32 mg**

Candesartan es excretado en la leche de ratas. Por los potenciales efectos secundarios sobre el infante, la lactancia debería ser discontinuada si el uso de Candesartan es considerado esencial.

REACCIONES ADVERSAS

Candesartan fue bien tolerado en estudios clínicos, donde se muestra un perfil de los eventos adversos comparados con los del placebo. Generalmente los efectos adversos fueron suaves y transitorios.

La incidencia global de los efectos adversos muestran que no existe relación con la dosis, edad o sexo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue similar con Candesartan Cilixetilo (2,4%) y el placebo (2,6%).

Los efectos adversos reportados con mayor incidencia (\geq al 1%) fueron dolor de cabeza, ruborización e hipotensión en pacientes inducidos a anestesia general y /o con insuficiencia cardíaca congestiva, también se han reportado infecciones del tracto respiratorio alto, faringitis, rinitis, dolor de espalda, fatiga, altralgia y mareos. La relación causal de estos efectos adversos no ha sido establecida.

Otros efectos adversos asociados a la administración de candesartán, con una incidencia menor al 1% son: taquicardia, palpitaciones, hiperhidrosis, prurito urticaria, hiperglicemia, hiperuricemia, dispepsia, gastroenteritis, disminución de la hemoglobina y el hematocrito, disnea, parestesia, vértigo, ansiedad, depresión y mialgia.

Otros eventos adversos raros reportados tras la administración de candesartán son hiperkalemia, náusea, vómito, dolor abdominal, colestasis, ictericia, rhabdmiolisis, nefritis, hematuria, nefrotoxicidad, angioedema.

Resultados de laboratorio:

En general, no se ha observado que Candesartán produzca alteraciones clínicamente importantes sobre los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Incrementos en S-ALAT (S-GPT) fueron reportados como eventos adversos ligeramente más frecuentes con Candesartan que con placebo. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando Candesartán. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BLOX COMPRIMIDOS 32 mg****INTERACCIONES**

El uso concomitante de un AINE con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) pueden disminuir el efecto antihipertensivo del ARA II. También puede haber un mayor riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con depleción de volumen. Por lo tanto, se debe tener precaución si estos agentes se utilizan de forma concomitante.

En teoría, la yohimbina puede contrarrestar directamente el efecto hipotensor de los antagonistas de la angiotensina II, resultando un inadecuado control de la presión arterial en pacientes hipertensos.

La hierba Ma Huang (efedra) puede disminuir la eficacia de diversos medicamentos antihipertensivos, incluyendo los antagonista del receptor de angiotensina II.

Existen pruebas en las que los antagonistas del receptor de angiotensina II, puede aumentar notablemente las concentraciones plasmáticas de litio, lo que a veces puede resultar en una toxicidad por litio.

SOBREDOSIS - TRATAMIENTO

Síntomas: Aunque no hay experiencia de sobredosis con Candesartan , basado en consideraciones farmacológicas, las principales manifestaciones de una sobredosis son probablemente la hipotensión, ~~mareos, taquicardia, bradicardia.~~

Tratamiento: Si ocurre hipotensión sintomática, el tratamiento puede ser instituir el monitoreo de los signos vitales. El paciente puede ser recostado con las piernas levantadas. Si esto no es suficiente, se puede incrementar el volumen plasmático por infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Las drogas simpaticomiméticas pueden ser administradas si las medidas mencionadas anteriormente no son suficientes.

Candesartan probablemente no es removido por hemodiálisis.

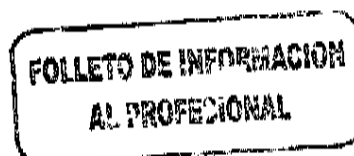
VIA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual:**Insuficiencia cardíaca:**

La dosis inicial es 4 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 32 mg una vez al día, que se consigue aumentando al doble la dosis cada dos semanas, según la tolerancia del paciente hacia el medicamento.



Ref.: MT286844/11

Reg.ISP N°: F-2862/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BLOX COMPRIMIDOS 32 mg**

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada ni en los pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Candesartan puede coadministrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tales como inhibidores de la ECA, bloqueadores beta, diuréticos y digitálicos o combinaciones de estos medicamentos.

Hipertensión:

La dosis de mantención recomendada de Candesartan es de 8 mg ó 16 mg una vez al día.

El efecto antihipertensivo máximo es obtenido dentro de las 4 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los pacientes que comienzan con 8 mg y requieren de una reducción mayor de la presión sanguínea, una dosis de 16 o 32 mg es recomendada.

Una dosis inicial de 16 mg y 32 mg es también bien tolerada.

En pacientes con reducción poco óptima de la presión sanguínea, se recomienda administrar concomitantemente con diuréticos tiazídicos.

Uso en el paciente con la función renal deteriorada:

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).

Uso en el paciente con la función hepática deteriorada:

En pacientes que presentan una alteración de la función hepática de carácter leve a moderado se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta. Candesartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Terapia concomitante:

Candesartan puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Uso en niños:

La seguridad y eficacia de Candesartan en los niños no ha sido establecida.



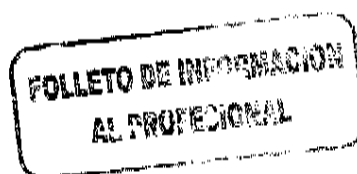
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BLOX COMPRIMIDOS 32 mg**

Uso en el anciano

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en el paciente anciano.

Bibliografía

1. DRUGDEX® Evaluations, Micromedex, CANDESARTAN CILEXETIL. Febrero 2009.
2. Monografía de producto Candesartan, publicado por FDA. Octubre 2009.
3. Monografía de producto Candesartán, publicado por AEMPS. Diciembre 2010.



$$\frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{2}$$