



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

5269

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000653-15-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TIADYL / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, CANDESARTAN CILEXETIL 4 mg - 8 mg - 16 mg, aprobada por Certificado Nº 46.634.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

RP. /



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

5269

Que a fojas 148 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TIADYL / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, CANDESARTAN CILEXETIL 4 mg - 8 mg - 16 mg, aprobada por Certificado Nº 46.634 y Disposición Nº 6047/97 propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 66 a 89.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6047/97 los prospectos autorizados por las fojas 66 a 73, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

20



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

5269

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.634 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.


ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000653-15-8

DISPOSICIÓN N°

5269

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5269** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.634 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: TIADYL / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, CANDESARTAN CILEXETIL 4 mg - 8 mg - 16 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6047/97.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010476-97-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6603/10.	Prospectos de fs. 66 a 89, corresponde desglosar de fs. 66 a 73.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado

lp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

de Autorización N° 46.634 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de....**01 JUL 2015**.....

Expediente N° 1-0047-0000-000653-15-8

DISPOSICIÓN N°

5 2 6 9

Jfs

Rp

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



5269

01 JUL 2015

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Tiadyl 4 mg, 8 mg y 16 mg

Listas N° M505, M506, M507

Candesartán Cilexetil 4 mg, 8 mg y 16 mg - Expendio bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

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

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

ACCION TERAPEUTICA

Hipotensor.

INDICACIONES

Candesartán Cilexetil está indicado para el tratamiento de:

- ✓ Hipertensión esencial en adultos
- ✓ Hipertensión en adolescentes y niños de 1 a <18 años.
- ✓ Hipertensión Renoparenquimatosa
- ✓ Insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$) cuando los inhibidores de la ECA no son tolerados o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo, cuando los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no son tolerados. (Ver Posología – Forma de Administración, Precauciones, Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).
- ✓ Insuficiencia cardíaca crónica (leve a moderada) cuando no es adecuada la administración de los Inhibidores de la ECA

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas: La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un papel significativo en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Tiene también un rol importante en la patogénesis de la hipertrofia y daño del órgano blanco. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de la sal y del agua y la estimulación del crecimiento de la célula, son mediados vía el receptor tipo I (AT₁). Candesartán Cilexetil es una prodroga para uso oral. Es rápidamente convertida a la droga activa, Candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción desde el tracto gastrointestinal. Candesartán Cilexetil es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores(AT₁), con una unión estrecha y una disociación lenta del receptor. No tiene actividad agonista. Candesartán Cilexetil no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Ya que no tiene efecto sobre la ECA y no potencia la bradiquinina o la sustancia P, los antagonistas del receptor de la angiotensina II difícilmente provoquen tos. Esto ha sido confirmado en estudios clínicos controlados con Candesartán Cilexetil. Candesartán Cilexetil no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT₁) produce aumentos relacionados con la dosis de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II y una disminución de la concentración plasmática de la aldosterona.

Hipertensión: En la hipertensión, Candesartán Cilexetil causa una reducción prolongada de la presión arterial, dependiente de la dosis. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin aumento reflejo en la frecuencia cardíaca. No hay datos que indiquen una hipotensión seria o exagerada con la primera dosis o efecto de rebote al interrumpir el tratamiento. Después de la administración de una dosis única de Candesartán Cilexetil, el comien-

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Sergio Germán Shlroma
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



51269

zo del efecto antihipertensivo generalmente se produce dentro de las 2 horas. Con el tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión arterial con cualquiera de las dosis, se obtiene generalmente dentro de las 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Un comprimido de Candesartán Cilexetil por día produce una reducción efectiva y suave de la presión arterial durante las 24 horas del intervalo de dosis, con poca diferencia entre los efectos máximos y mínimos durante el intervalo de administración. Cuando se administra Candesartán Cilexetil comprimidos junto con Hidroclorotiazida, la reducción de la presión arterial es aditiva.

Se observa un mayor efecto antihipertensivo también cuando Candesartán cilexetil se combina con Amlodipina o Felodipina. Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen efecto antihipertensivo menos pronunciados en pacientes de raza negra (generalmente una población con baja renina) que en pacientes de otras razas. Este es también el caso de Candesartán cilexetil. Candesartán Cilexetil aumenta el flujo sanguíneo renal, o bien no tiene efectos o aumenta la tasa de filtración glomerular mientras que se reduce la resistencia vascular renal y la fracción de filtración. En la actualidad no existen datos sobre el efecto de Candesartán Cilexetil comprimidos sobre la progresión de la nefropatía diabética. En pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II el tratamiento de 12 semanas con 8 mg a 16 mg de Candesartán Cilexetil no tuvo efectos adversos sobre la glucemia y el perfil lipídico.

Insuficiencia cardíaca: El tratamiento con Candesartán Cilexetil reduce la mortalidad, reduce la hospitalización debido a insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, según se demostró en el programa Candesartán en insuficiencia cardíaca – Evaluación de la reducción de la morbimortalidad (CHARM). Los efectos beneficiosos de Candesartán sobre la mortalidad cardiovascular y hospitalización por ICC fueron uniformes independientemente de la edad, sexo y la medicación concomitante. Candesartán también fue eficaz en pacientes tratados con betabloqueantes e inhibidores de la ECA al mismo tiempo, y el beneficio se obtuvo ya sea que los pacientes estuvieran tomando los inhibidores de la ECA en la dosis deseada recomendada por las pautas terapéuticas o no. En pacientes con ICC y función sistólica ventricular disminuida (fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI \leq 40%), Candesartán disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar en cuña, aumenta la actividad plasmática de la renina y la concentración de la angiotensina II y disminuye los niveles de aldosterona.

Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Sergio Germán Shiroma
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5269

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

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

Población Pediátrica: En los niños de 1 a 17 años de edad los niveles plasmáticos son 10 veces mayores en el pico (aproximadamente 4 horas) de 24 horas después de una sola dosis. Los niños de 1 a <6 años de edad que recibieron 0,2 mg/kg tuvieron una exposición similar a los adultos que recibieron 8 mg. Niños >6 años de edad tuvieron una exposición similar a los adultos que recibieron la misma dosis. La farmacocinética (C_{max} y AUC) no se modificaron por la edad, el sexo o el peso corporal. La farmacocinética de Candesartán no se ha investigado en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad. De los estudios de rango de dosis de Candesartán cilxetil, hubo un aumento relacionado con la dosis en las concentraciones de Candesartán en plasma. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega un papel crítico en el desarrollo del riñón. Los niños <1 año de edad no deben recibir Candesartán cilxetil. La administración de fármacos que actúan directamente sobre el SRAA puede alterar el desarrollo renal normal.

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

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

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

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

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

Indicaciones terapéuticas

Hipertensión:

Una dosis recomendada de comienzo es de 4 a 16 mg una vez al día. El rango posológico aprobado es de 2 a 32 mg. El tratamiento debe ajustarse según la respuesta de la presión arterial. Candesartán cilxetil puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (ver Precauciones). La adición de un diurético ha demostrado tener un efecto antihipertensivo aditivo con diversas dosis de Candesartán cilxetil.

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

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Sergio Germán Shiroma
Aprobado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5269

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

Poblaciones especiales de pacientes

Reducción del volumen intravascular: Considerar la posibilidad de una dosis inicial más baja en pacientes con reducción del volumen intravascular.

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

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

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

Para pacientes con un peso ≥50 kg: En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse a 8 mg una vez al día y 16 mg una vez al día si es necesario (ver Propiedades Farmacodinámicas). Las dosis superiores a 32 mg no se han estudiado en pacientes pediátricos. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las 4 semanas.

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

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con una disminución leve a moderada de la función renal (depuración de creatinina >30 ml/minuto/1,73 m² de superficie corporal). En pacientes con severo compromiso renal (depuración de creatinina 30 ml/minuto/1,73 m² de superficie corporal), la experiencia clínica es limitada y se deberá considerar una menor dosis inicial (de 2 a 4 mg). La dosis deberá ajustarse según respuesta. Candesartán Cilexetil no está recomendada en pacientes con insuficiencia severa o terminal (depuración de creatinina <15 ml/minuto).

Insuficiencia hepática: Considerar la posibilidad de una dosis inicial más baja en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia cardíaca:

Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI ≤ 40%): La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día. El rango posológico aprobado es de 4 a 32 mg.

Insuficiencia cardíaca crónica (leve a moderada): La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día. En condiciones especiales es de 2 mg. El rango posológico aprobado es de 2 a 8 mg.

Candesartán cilexetil puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, bloqueantes beta, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos medicamentos (ver Precauciones). Candesartán cilexetil puede ser co-administrado con un inhibidor de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar de la terapia estándar óptima de la insuficiencia cardíaca, cuando los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no son tolerados. La combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (por ejemplo, espironolactona) y Candesartán cilexetil no es recomendado y debe considerarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

Poblaciones especiales de pacientes

Reducción del volumen intravascular: Considerar la posibilidad de una dosis inicial más baja en pacientes con reducción del volumen intravascular.

Empleo en geriatría: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes pediátricos: La seguridad no ha sido establecida (no hay experiencia clínica).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis. Véase Precauciones, Hiperpotasemia.

Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Sergio Germán Shiroma
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5269

Hipersensibilidad a cualquier componente del Candesartán cilexetil.

Embarazo y Lactancia: Candesartán Cilexetil no deberá ser usado durante el embarazo. Por su potencial de efectos adversos en el niño, la lactancia deberá discontinuarse si el uso de Candesartán Cilexetil es considerado esencial para la madre.

El uso de Candesartán cilexetil en combinación con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a grave (TFG <60 ml/min/1,73 m²). (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas)

Niños menores de 1 año (Ver Propiedades Farmacocinéticas – Población Pediátrica)

PRECAUCIONES

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

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

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

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

Hipotensión: La hipotensión puede ocurrir en pacientes hipertensos con depleción del volumen intravascular. Puede producirse hipotensión durante el tratamiento con Candesartán Cilexetil en pacientes con insuficiencia cardíaca. Al igual que con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también puede producirse en pacientes hipertensos con depleción del volumen intravascular como en el caso de los pacientes que reciben altas dosis de diuréticos. Se deberá observar precaución al iniciar el tratamiento debiendo corregirse la hipovolemia.

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

Insuficiencia renal: Cuando se administre Candesartán Cilexetil comprimidos a pacientes con insuficiencia renal, deberán realizarse controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina. La experiencia en pacientes con insuficiencia

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Sergio Germán Shiroma
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5269



renal muy severa o terminal ($Cl_{creatinina} < 15$ ml/mln) es escasa. En estos pacientes se deberá ajustar cuidadosamente la dosis de Candesartán Cilexetil con monitoreo riguroso de la presión arterial. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir evaluaciones periódicas de la función renal. Durante el ajuste de la dosis de Candesartán Cilexetil se recomiendan controles de los niveles séricos de creatinina y potasio.

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

Transplante renal: No hay experiencia con la administración de Candesartán Cilexetil en pacientes con un transplante renal reciente.

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

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

Hallazgos de laboratorio: En general, no hay influencias clínicas de importancia de Candesartán en variables de rutina de laboratorio. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado leves disminuciones en la hemoglobina. Se ha observado elevación de la creatinina, urea o potasio y disminución del sodio. Incremento

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Sergio Germán Shiroma
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5,269



tos en la TGP fueron reportados como eventos adversos levemente más frecuentes con Candesartán Cilexetil que con placebo (1.3% VS 0.5%). Normalmente no son necesarios los monitoreos de rutina de laboratorio en pacientes que están recibiendo Candesartán Cilexetil. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa, deberán considerarse controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina.

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

ADVERTENCIAS

Uso en embarazo: Candesartán Cilexetil no debe ser usado en el embarazo (Ver Contraindicaciones). Los datos de la utilización de Candesartán Cilexetil en mujeres embarazadas son muy limitados e insuficientes como para permitir conclusiones sobre los riesgos potenciales para el feto cuando se administra durante el primer trimestre. La perfusión renal fetal que es dependiente del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, comienza en el segundo trimestre. Además, el riesgo para el feto aumenta si Tiadyl es administrado durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. Cuando se administran medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, pueden causar daño fetal y neonatal (hipotensión, disfunción renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia craneal, retardo del crecimiento intrauterino) y la muerte. También se han descrito casos de hipoplasia pulmonar, anomalías faciales y contracturas de las extremidades. Los estudios en animales con Candesartán Cilexetil han demostrado daño fetal y neonatal tardío en el riñón. Se cree que el mecanismo estaría farmacológicamente mediado a través de los efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Si se produjera embarazo durante el tratamiento, el tratamiento con Candesartán Cilexetil deberá ser interrumpido inmediatamente.

Uso en lactancia: No se sabe si el Candesartán es excretado en la leche materna. Debido al potencial de efectos adversos sobre el niño, la lactancia debe interrumpirse si se considera que la administración de Tiadyl es esencial para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos en el tratamiento de la hipertensión: En estudios clínicos en los que se comparó Candesartán con placebo, Tiadyl fue bien tolerado y con un perfil de efectos adversos comparable con placebo. Los efectos adversos fueron en general leves y transitorios. Generalmente las reacciones adversas no están asociadas con la dosis, edad o sexo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue similar en ambos grupos con Candesartán Cilexetil (3.1%) y placebo (3.2%). En un análisis combinado de los datos de estudios clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas comunes (>1/100) con una incidencia de por lo menos 1% más elevada con Candesartán Cilexetil que la incidencia observada con placebo:

- ✓ Infecciones e infestaciones: Infección respiratoria
- ✓ Trastornos del sistema nervioso: Mareos/vértigo, cefalea

Población pediátrica: El perfil de reacciones adversas de Candesartán cilexetil como tratamiento de la hipertensión en pacientes pediátricos es similar a la observada en adultos. Los datos en la población pediátrica son limitados.

Estudios clínicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: El perfil de reacciones adversas con Candesartán Cilexetil en pacientes con insuficiencia cardíaca se correlaciona con la farmacología del medicamento y el estado de salud de los pacientes. En el programa clínico CHARM, que comparó Candesartán Cilexetil en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% de los pacientes del grupo Candesartán Cilexetil y el 16,1% del grupo placebo suspendió el tratamiento debido a eventos adversos. Las reacciones adversas comúnmente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) observadas fueron:

- ✓ Trastornos metabólicos y nutricionales: Hiperpotasemia
- ✓ Trastornos vasculares: Hipotensión
- ✓ Trastornos renales y urinarios: disfunción renal
- ✓ Hallazgos de laboratorio: Aumento de la creatinina, urea y potasio. Se recomiendan controles periódicos de los niveles séricos de creatinina y potasio.

Post-comercialización (hipertensión e insuficiencia cardíaca): Las siguientes reacciones adversas se han comunicado muy raramente ($< 1/10.000$) en la experiencia post-comercialización:

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Sergio Germán Shiroma
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



5269



- ✓ Trastornos hemolinfáticos: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- ✓ Trastornos metabólicos y nutricionales: Hiperpotasemia, hiponatremia
- ✓ *Trastornos del Sistema Nervioso: Mareo*
- ✓ *Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Tos*
- ✓ Trastornos hepatobiliares: Elevación de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
- ✓ Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
- ✓ Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo: Dorsalgia
- ✓ Trastornos renales y urinarios: Disfunción renal, incluida insuficiencia renal en pacientes sensibles

SOBREDOSIS

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

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

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez –Ciudad de Bs. As. (011) 4962-6666 / 2247
- ✓ Hospital A. Posadas –Prov. Bs. As. - (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- ✓ Hospital de Niños Pedro Elizalde –Ciudad de Bs. As. (011) 4300-2115
- ✓ Hospital de Niños Sor María Ludovica –La Plata (0221) 451-5555
- ✓ Sanatorio de Niños –Rosario (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.

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

PRESENTACION

Tiadyl se presenta en envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46634 - Elaborado por Abbott Laboratories Argentina S.A. Ing Butty 240, Piso 13°, (C1001ABF), Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan - Ptdo. de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica

Fecha de última revisión: Enero 2015

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Sergio Germán Shlroma
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.