DISPOSICIÓN Nº 7392

BUENOS AIRES, 21 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011702-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DACTEN / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN 8 mg – 16 mg – 32 mg, aprobada por Certificado Nº 47.699.

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 N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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.

Que a fojas 118 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 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DACTEN / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN 8 mg – 16 mg – 32 mg, aprobada por Certificado Nº 47.699 y Disposición Nº 0981/99, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 22 a 32, 37 a 47 y 52 a 62, para los prospectos, y de fojas 33 a 36, 48 a 51 y 63 a 66, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0981/99 los prospectos autorizados por las fojas 22 a 32 y la información para el paciente autorizada por las fojas 33 a 36, 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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.699 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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, la información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011702-14-3

DISPOSICIÓN Nº 7392

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....7392 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.699 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DACTEN / CANDESARTAN CILEXETIL,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN 8 mg – 16 mg – 32 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0981/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012692-98-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1874/11.-	Prospectos de fs. 22 a 32, 37 a 47 y 52 a 62, corresponde desglosar de fs. 22 a 32. Información para el paciente de fs. 33 a 36, 48 a 51 y 63 a 66, corresponde desglosar de fs. 33 a 36.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.699 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...2..1.OCT..2014

Expediente Nº 1-0047-0000-011702-14-3

DISPOSICIÓN Nº 7392

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Jfs

A.N.M.A.T
FOLIO
MESA DE ENTRADAS
7392 22

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

DACTEN 8/16/32 mg
CANDESARTÁN CILEXETIL
Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula
Cada comprimido de **DACTEN 8 mg** contiene:
Candesartán cilexetil 8,00 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato 28,46 mg; polietilenglicol 6000 5,00 mg; glicolato sódico de almidón 3,00 mg; lactosa 25,00 mg; povidona K-17 11,61 mg; laurilsulfato de sodio 3,00 mg; amarillo ocaso laca 17% 0,08 mg; hidroxipropilcelulosa 41,87 mg; talco 4,00 mg.

Cada comprimido de **DACTEN 16 mg** contiene:
Candesartán cilexetil 16,00 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato 57,05 mg; polietilenglicol 6000 10,00 mg; glicolato sódico de almidón 6,00 mg; lactosa 50,00 mg; povidona K-17 23,21 mg; laurilsulfato de sodio 6,00 mg; hidroxipropilcelulosa 83,74 mg; talco 8,00 mg.

Cada comprimido de **DACTEN 32 mg** contiene:
Candesartán cilexetil 32, 00 mg
Excipientes: Glicolato sódico de almidón 12,00 mg; lactosa 100,00 mg; povidona K-17 46,00 mg; laurilsulfato de sodio 12,00 mg; hidroxipropilcelulosa 68,00 mg; talco 10,00 mg.

Acción terapéutica
Antihipertensivo. Antagonista de la Angiotensina II.
Código ATC: C09CA06

Indicaciones
Hipertensión arterial
DACTEN está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos y niños a partir de 6 años de edad Puede ser utilizado solo o combinado con otros agentes antihipertensivos.

Insuficiencia cardíaca
DACTEN está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clase II-IV de la NYHA –New York Heart Association-) en adultos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ≤ 40%) con el objeto de reducir las hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca y las muertes de causa cardiovascular. DACTEN también está indicado como terapia adyuvante a los inhibidores de la ECA. (Enzima Convertidora de Angiotensina)

Farm. Romina V. Farru
Directora Técnica/MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

MESA DE ENTRADAS 23

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

El candesartán cilexetil es una prodroga, la cual es hidrolizada a candesartán durante su absorción en el tracto gastrointestinal. El candesartán es un antagonista selectivo de los receptores AT_1 de la angiotensina II.

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA kininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con efectos que incluyen: vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca, y reabsorción renal de sodio. El candesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II al receptor AT_1 presente en muchos tejidos humanos, como por ejemplo el músculo liso y glándulas suprarrenales. Por ende, su acción es independiente de las vías de síntesis de la angiotensina II.

Existe también un receptor AT_2 presente en muchos tejidos, pero hasta el momento no se conoce que el mismo se encuentre asociado con la homeostasis cardiovascular. El candesartán tiene una afinidad superior (>10000 veces) por el receptor AT_1 que por el receptor AT_2.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECAs, los cuales inhiben la biosíntesis de la angiotensina II a partir de la angiotensina I, es ampliamente utilizado en el tratamiento de la hipertensión. Asimismo, los IECAs inhiben la degradación de la bradiquinina, una reacción también catalizada por la ECA. Dado que el candesartán no inhibe a la ECA (kininasa II), no afecta la respuesta a la bradiquinina. Hasta el momento se desconoce la relevancia clínica de esta diferencia. El candesartán no se une ni bloquea otros receptores para hormonas o canales iónicos conocidos como importantes para la regulación cardiovascular.

El bloqueo del receptor para la angiotensina II inhibe la retroalimentación negativa de la angiotensina II que regula la secreción de renina, pero el resultante incremento en la actividad de la renina plasmática y en los niveles de angiotensina II circulantes no reduce el efecto del candesartán sobre la presión sanguínea.

El candesartán inhibe el efecto presor de la infusión de la angiotensina II en forma dosis dependiente. Luego de 1 semana de administrar una dosis de 8 mg de candesartán cilexetil una vez al día, el efecto presor fue inhibido en un 90% en el pico plasmático con una inhibición persistente de aproximadamente 50% durante 24 horas.

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I y angiotensina II y la actividad plasmática de la renina, se incrementaron en forma dosis dependiente luego de una única administración y luego de administraciones repetidas de candesartán cilexetil en sujetos sanos, hipertensos y pacientes con insuficiencia cardíaca. La actividad de la ECA no se alteró en sujetos sanos luego de la administración repetida de candesartán cilexetil. La administración diaria de hasta 16 mg una vez al día de candesartán cilexetil a sujetos sanos no influenció la concentración plasmática de aldosterona, sin embargo, se observó una disminución de la misma al administrar candesartán cilexetil 32 mg a pacientes hipertensos. A pesar del efecto de candesartán en la secreción de aldosterona, se observó un efecto menor en la concentración del potasio sérico.

Hipertensión

En estudios de dosis múltiple realizados en pacientes adultos hipertensos, no se observaron cambios clínicamente significativos en la función metabólica, incluyendo los niveles de colesterol plasmático total, triglicéridos, glucosa o ácido úrico. En un estudio de 12 semanas con 161 pacientes con diabetes mellitus no insulinodependiente (tipo 2) e hipertensión arterial, no se registraron cambios en el nivel de HbA1c.

Karina Romina V. Farrú
Directora Técnica/MP 18789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Insuficiencia cardíaca

FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración de dosis ≥ 8 mg resultó en una disminución de la resistencia vascular sistémica y de la presión capilar pulmonar.

Farmacocinética

Absorción

El candesartán cilexetil es hidrolizado a candesartán durante su absorción en el tracto gastrointestinal.

Distribución

El volumen de distribución de candesartán es de 0,13 l/kg. El candesartán tiene una alta unión a las proteínas plasmáticas (> 99%) y no penetra en los eritrocitos. La unión a proteínas es constante a las concentraciones plasmáticas alcanzadas de candesartán con las dosis recomendadas. Se ha demostrado en ratas que el candesartán cruza en forma pobre la barrera hematoencefálica, si es que lo hace. También se ha demostrado en ratas que el candesartán cruza la barrera placentaria y que se distribuye en el feto.

Metabolismo y excreción

El clearence plasmático total de candesartán es de 0,37 ml/min/kg, con un clearence renal de 0,19 ml/min/kg. Cuando el candesartán es administrado oralmente, aproximadamente el 26% de la dosis se excreta en orina sin metabolizar. Luego de una dosis oral de candesartán radiomarcado con ^{14}C, aproximadamente el 33% de radioactividad es recuperada en orina y el 67% en heces. Luego de una administración intravenosa de candesartán radiomarcado con ^{14}C, aproximadamente el 59% de la radioactividad es recuperada en orina y el 36% en heces. La excreción biliar contribuye a la eliminación de candesartán.

Características en grupos especiales de pacientes

Adultos

El candesatán cilexetil es bioactivado en forma rápida y completa a candesartán antagonista del receptor angiotensina subtipo AT1 por la hidrólisis del éster durante su absorción desde el tracto gastrointestinal, . El candesartán es principalmente excretado en orina y heces (a través de la bilis) sin cambios. En forma menor, el mismo es transformado a nivel hepático en un metabolito inactivo por O-desetilación. La vida media de eliminación del candesartán es de aproximadamente 9 horas. Luego de una única administración y de administraciones repetidas de dosis orales de hasta 32 mg, la farmacocinética del candesartán es lineal. Ni el candesartán ni su metabolito inactivo se acumulan en suero luego de dosis diarias repetidas.

La biodisponibilidad absoluta de candesartán luego de administrar una dosis oral de candesartán cilexetil, se estimó en un 15%. Luego de la ingestión del comprimido, el pico plasmático (C_{max}) se alcanza a las 3 o 4 horas. La comida con un alto contenido de grasa no afecta la biodisponibilidad de candesartán luego de la administración de candesartán cilexetil.

Niños

En niños de 1 a 17 años de edad, las concentraciones plasmáticas son al menos 10 veces superiores en el pico plasmático (4 horas) que luego de 24 horas de la administración de una única dosis.Los niños mayores de 6 años poseen una exposición similar a la de los adultos al administrar las mismas dosis.

Los parámetros farmacocinéticos (C_{max} y AUC – Área bajo la curva-) no se modificaron por efecto del sexo, la edad o el peso corporal.

No se han investigado los parámetros farmacocinéticos de candesartán en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

A partir de los estudios de determinación de dosis de candesartán cilexetil se obtuvo un aumento de la concentración de candesartán en plasma dependiente de la dosis.

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

El sistema renina-angiotensina juega un papel crítico en el desarrollo de los riñones. El bloqueo del SRA ha demostrado provocar un desarrollo anormal de los riñones en ratas muy jóvenes. La administración de drogas que actúan de manera directa en el sistema renina-angiotensina puede alterar el desarrollo renal.*Ancianos*
Se ha estudiado la farmacocinética de candesartán en pacientes mayores de 65 años de edad (ancianos) y en ambos sexos. La concentración plasmática de candesartán fue superior en ancianos (Aproximadamente: C_{max} 50% superior y AUC 80% superior) en comparación con sujetos más jóvenes a los que se les administra la misma dosis. La farmacocinética de candesartán en ancianos fue lineal, y candesartán y su metabolito inactivo no se acumularon en el suero de estos pacientes luego de dosis diarias repetidas. No se requiere un ajuste de dosis inicial.(Lea *Posología y Administración).* No hay diferencia en la farmacocinética de candesartán entre el sexo femenino y masculino.

Insuficiencia renal
En pacientes hipertensos con insuficiencia renal, la concentración plasmática de candesartán se encontró elevada. Luego de dosis repetidas, en pacientes con insuficiencia renal severa (clearence de creatinina < 30 ml/min/1,73 m^2) el AUC y la C_{max} fueron del doble comparado con pacientes con función renal normal. La farmacocinética de candesartán en pacientes hipertensos a los que se les realiza hemodiálisis es similar a la observada en pacientes hipertensos con insuficiencia renal severa. El candesartán no puede ser removido por hemodiálisis. No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. (Lea *Posología y Administración*)
En pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, el AUC_{0-72hs} fue 36% y 65% superior y la C_{max} fue un 15% y un 55% superior en la insuficiencia renal leve y moderada respectivamente.
La farmacocinética de candesartán no se ha determinado en niños con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de candesartán luego de una única dosis de 16 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada fue comparada con la de voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) se observó un incremento del 30% en el AUC mientras que en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) el incremento fue del 145%. Con respecto al C_{max}, el incremento fue del 56% en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 73% en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se estudió la farmacocinética de candesartán cilexetil en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática moderada, se debe considerar iniciar el tratamiento con dosis bajas de candesartán. (Lea *Posología y Administración)Insuficiencia cardíaca*
La farmacocinética de candesartán luego de administrar 4, 8 y 16 mg fue lineal en pacientes con insuficiencia cardíaca (Clases II y III de la NYHA). Luego de dosis repetidas, el AUC observada en estos pacientes fue de aproximadamente el doble de la observada en pacientes sanos y más jóvenes. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca es similar a la observada en voluntarios sanos mayores. (Lea *Posología y Administración*)

Posología y- modo de administración

Hipertensión en adultos
Se debe individualizar la dosis para cada paciente. La respuesta de la presión sanguínea al medicamento es dosis dependiente dentro del rango de dosis de 2 a 32 mg de candesartán cilexetil.
Cuando DACTEN es utilizado en monoterapia en pacientes no deplecionados de volumen, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 16 mg una vez al día. DACTEN puede ser

Farm. Romina V. Farrí
Directora Técnica/MP 19769
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

administrado una o dos veces al día, alcanzando dosis diarias totales de 8 a 32 mg de candesartán cilexetil. Dosis superiores no parecen tener un efecto mayor, y existe relativamente poca experiencia con estas dosis.
La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento, y la máxima disminución de la presión sanguínea se obtiene generalmente dentro de las 4 a 6 semanas de tratamiento.

Uso en Insuficiencia hepática: Iniciar el tratamiento con una dosis de 8 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No es posible brindar recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática severa. (Ver *Propiedades Farmacológicas*)

DACTEN puede ser administrado con o sin alimentos.
En caso de no lograr controlar la presión sanguínea con DACTEN en monoterapia, se puede agregar al tratamiento un diurético. DACTEN puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Hipertensión en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad)
DACTEN puede ser administrado una vez al día o dividido en dos tomas diarias iguales. La dosis debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta de la presión sanguínea. Se debe iniciar el tratamiento bajo estricta supervisión médica en el caso de pacientes con posible depleción del volumen intravascular (por ejemplo pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con disminución de la función renal), y se debe considerar administrar dosis menores a los mismos.

Niños entre 6 y 17 años de edad
Peso corporal menor a 50 kg: El rango de dosis se encuentra entre los 2 y 16 mg por día. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 4 a 8 mg.
Peso corporal mayor a 50 kg: El rango de dosis se encuentra entre los 4 y 32 mg por día. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 8 a 16 mg.

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en niños de 6 a 17 años de edad.
El efecto antihipertensivo se presenta generalmente dentro de las dos semanas de iniciado el tratamiento, alcanzando el máximo efecto a las 4 semanas.
No se debe administrar DACTEN a niños menores de 1 año de edad.
Los pacientes pediátricos que posean una tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73 m^2 no deben recibir candesartán cilexetil dado que el mismo no fue estudiado en esta población.

Insuficiencia cardíaca en adultos
La dosis inicial recomendada para tratar la insuficiencia cardíaca es de 4 mg una vez al día. La dosis objetivo es de 32 mg una vez al día, la cual debe ser alcanzada duplicando la dosis en intervalos de aproximadamente dos semanas, según sea tolerado por el paciente.

Contraindicaciones
DACTEN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
No administrar aliskiren junto con candesartán cilexetil a pacientes con diabetes. (Ver *Interacciones medicamentosas*)

Advertencias

Se debe discontinuar el tratamiento con candesartán cilexetil tan pronto como se detecte un

Farm. Romina V. Farré
Directora Técnica /MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F

embarazo.
Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidades e inclusive la muerte a fetos y neonatos.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal
El uso de medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo disminuyen la función renal e incrementan la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Se han reportado casos de oligohidramnios asociados con hipoplasia pulmonar fetal) y deformaciones craneofaciales. Posibles reacciones adversas neonatales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Se debe discontinuar el tratamiento con candesartán cilexetil tan pronto como se detecte un embarazo.
Dosis orales ≥10 mg de candesartán cilexetil/kg/día administradas a ratas durante las etapas finales del embarazo y durante la lactancia fueron asociadas a un aumento de la mortalidad y de la incidencia de hidronefrosis en los recién nacidos. Las dosis de 10-mg/kg/día utilizadas en ratas son aproximadamente 2,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 32 mg sobre la base de mg/m² (una comparación asume un peso corporal de 50 kg). La administración de dosis orales de 3 mg/kg/día de candesartán cilexetil en conejas preñadas (aproximadamente 1,7 veces la DMRH sobre la base de mg/m²) provocaron toxicidad materna (disminución de peso y muerte) pero en las hembras sobrevivientes no se observaron efectos adversos en la supervivencia fetal, peso fetal o en el desarrollo externo, visceral u óseo. No se observaron efectos adversos en el desarrollo fetal ni toxicidad materna luego de la administración de dosis orales de hasta 1000 mg de candesartán cilexetil/kg/día (aproximadamente 138 veces la DMRH sobre la base de mg/m²) a ratas embarazadas.

Morbilidad en niños
Los niños menores a 1 año de edad no deben recibir DACTEN para el tratamiento de la hipertensión. La administración de medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina puede afectar el desarrollo de los riñones inmaduros.

Hipotensión
El uso de candesartán cilexetil puede provocar hipotensión sintomática. Esto es más probable que ocurra en pacientes deplecionados de sal o volumen o como resultado de una terapia prolongada con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos. Aquellos pacientes con hipotensión sintomática pueden requerir un ajuste temporario en la dosis de DACTEN, en la de los diuréticos o en ambas, y la reposición de volumen. La depleción de volumen o sal debe ser corregida antes de iniciar el tratamiento con DACTEN.
Se recomienda monitorear la presión sanguínea durante la titulación de la dosis y de ahí en más, periódicamente.
Cirugía mayor y anestesia
Puede aparecer hipotensión durante cirugías mayores y durante la anestesia en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la severidad de la hipotensión puede requerir el uso de fluidos intravenosos y /o vasopresores.

Deterioro de la función renal
Se debe monitorear en forma periódica la función renal de pacientes tratados con DACTEN. Los cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal aguda pueden ser provocados por medicamentos que inhiban el sistema renina-angiotensina. Los pacientes cuya función renal depende en parte de la actividad del sistema renina-angiotensina (ej. Pacientes con estenosis de la

Farm. Romina V. Farré
Directora Técnica/MP 19786
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F

M.S.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

arteria renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca severa o depleción de volumen) pueden estar en riesgo de desarrollar oliguria, azoemia progresiva o insuficiencia renal aguda, al ser tratados con DACTEN. Considerar interrumpir el tratamiento con candesartán cilexetil en pacientes que presenten un significativo deterioro en la función renal.

Hiperkalemia

Las drogas que inhiben el sistema renina-angiotesina pueden provocar hiperkalemia. Se debe monitorear el potasio sérico en forma periódica.

Precauciones

Interacciones medicamentosas

Debido a que candesartán no es metabolizado en forma significativa por el citocromo P450 y que a dosis terapéuticas no tiene efectos sobre las enzimas P450, no se esperan interacciones con drogas que inhiban o que sean metabolizadas por esas enzimas.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2).

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con la función renal comprometida, la administración concomitante de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos COX-2, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo candesartán, puede resultar en deterioro de la función renal, e incluso insuficiencia renal aguda. Estos efectos son en general reversibles. Se debe monitorear en forma periódica la función renal de pacientes que reciben tratamiento con candesartán y AINEs.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo candesartán, puede ser atenuado por AINES (incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

Litio

Se han reportado incrementos reversibles en las concentraciones del litio y toxicidad durante el tratamiento concomitante con litio y IECAs, y con algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Se ha reportado un incremento en la concentración de litio sérico durante el uso concomitante de litio con candesartán. Se debe monitorear los niveles séricos de litio.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)

El SRA con bloqueantes de los receptores de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskiren está asociado con un mayor riesgo de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) comparado con monoterapía. Se debe monitorear de cerca la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos en pacientes utilizando candesartán y otros agentes que afectan el SRA.

No administrar aliskiren de manera concomitante con candesartán a pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren en conjunto con candesartán en pacientes con insuficiencia renal. (GFR <60 ml/min) (Ver *Contraindicaciones*)

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se observó evidencia de carcinogénesis cuando candesartán cilexetil se administró por vía oral a ratones y ratas durante 104 semanas en dosis de hasta 100 a 1000 mg/kg./día respectivamente. Con estas dosis de candesartán cilexetil se obtuvieron exposiciones sistémicas que resultaron, en ratones aproximadamente 7 veces y en ratas más de 70 veces superiores a la exposición en seres humanos que recibían la máxima dosis recomendada (32 mg).

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F

2392 A.N.M.A.T. Folio 29 MESA DE ENTRADAS

En estudios *in vitro*, candesartán cilexetil no mostró poseer características mutagénicas. Sin embargo, el candesartán y su metabolito O-desetil mostraron resultados positivos en el ensayo de genotoxicidad realizado *in vitro* en cromosomas aberrantes de pulmón de hámster Chino.
No se vio afectada ni la fertilidad ni el rendimiento reproductivo en estudios realizados en ratas femeninas y masculinas a las que se les administraron dosis orales de hasta 300 mg/kg/día (83 veces la dosis máxima diaria humana).

Embarazo
Categoría D (segundo y tercer trimestre).

Las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño e inclusive la muerte de los fetos en desarrollo en caso de ser utilizadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Al detectar un embarazo se debe discontinuar el tratamiento con DACTEN tan pronto como sea posible.

Es importante un seguimiento apropiado de la hipotensión inducida por el embarazo durante el mismo para optimizar los resultados tanto de la madre como del feto.
En el caso atípico de que no haya un tratamiento alternativo (que no se pueda encontrar una alternativa a los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina) para el paciente, es necesario informar a la madre sobre los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar ecografías seriadas para evaluar el medio intra-amniótico. En caso de observar oligohidramnios, se debe suspender el tratamiento con DACTEN, a menos que sea considerado esencial salvar la vida de la madre. Puede ser apropiado realizar tests fetales según la semana de gestación. Sin embargo, se debe informar que el oligohidramnios puede no aparecer hasta luego de que el feto haya experimentado un daño irreversible. Los niños con historia de exposición intrauterina a DACTEN deben ser monitoreados de cerca en busca de hipotensión, oliguria e hiperkalemia.

Trabajo de parto y alumbramiento
Se desconoce el efecto de candesartán en el trabajo de parto y alumbramiento en humanos.

Lactancia
Se desconoce si el candesartán es excretado en la leche humana, sin embargo, se ha demostrado que el mismo se encuentra presente en la leche de ratas. Debido al potencial de producir efectos adversos en el lactante, se debe decidir si discontinuar el tratamiento con DACTEN o bien si discontinuar la lactancia, tomando en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

Uso en pediatría
*Neonatos con historia clínica de exposición in útero a candesartán*En caso de que se presente oliguria o hipotensión, la atención se dirigirá fundamentalmente a mantener la presión sanguínea y la perfusión renal. Puede ser necesaria la diálisis o la exsanguíneo-transfusión como un medio para revertir la hipotensión y/o para la sustitución de la disfunción renal.

El efecto antihipertensivo de candesartán fue evaluado en niños hipertensos entre 1 y 17 años de edad en estudios clínicos aleatorizados, doble ciego. Asimismo, la farmacocinética de candesartán cilexetil fue evaluada en pacientes de 1 a 17 años de edad (Ver *Farmacocinética*).
Los niños menores de 1 año no deben recibir candesartán cilexetil..

Uso en ancianos

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica /MP 10789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Hipertensión arterial
En estudios clínicos realizados con candesartán cilexetil, no se observó diferencia ni en la eficacia ni en la seguridad entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes adultos más jóvenes. Asimismo, en otras experiencias clínicas reportadas, no se han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes. No obstante ello, no se puede descartar una mayor sensibilidad en el caso de algunos pacientes mayores.

Insuficiencia cardíaca
En estudios realizados con candesartán cilexetil, se observó una mayor incidencia de discontinuación de la terapia debida a eventos adversos en la población mayor de 75 años versus la población menor de 75 años. Los eventos adversos que más frecuentemente llevaron a la discontinuación fueron: función renal anormal, hipotensión e hiperkalemia. Se debe considerar que algunos individuos mayores con insuficiencia cardíaca puedan presentar una mayor sensibilidad al tratamiento, a la vez que se debe monitorear la creatinina plasmática, el potasio y la presión sanguínea en estos pacientes durante el período de titulación de dosis y periódicamente a partir de dicho momento.

Uso en insuficiencia hepática y renal
No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal.
No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática moderada, se debe considerar iniciar el tratamiento con dosis bajas de candesartán cilexetil.

Reacciones adversas
En general, el tratamiento con candesartán cilexetil fue bien tolerado en estudios clínicos realizados en más de 3600 pacientes/sujetos. La incidencia general de eventos adversos fue similar tanto en el grupo tratado con candesartán cilexetil como en el grupo tratado con placebo.
Las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento con candesartán cilexetil fueron cefaleas y mareos.
Los siguientes eventos adversos se observaron al menos en el 1% de los pacientes tratados con candesartán cilexetil con una frecuencia mayor que en el grupo placebo: dolor de espalda, mareos, infecciones del tracto respiratorio superior, faringitis y rinitis.
Los siguientes eventos adversos se observaron al menos en el 1% de los pacientes tratados con candesartán cilexetil, con una frecuencia similar a la observada en el grupo placebo: fatiga, edema periférico, dolor torácico, cefalea, bronquitis, tos, sinusitis, náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómitos, artralgia, albuminuria.
Se han reportado los siguientes eventos adversos potencialmente importantes con una incidencia de 0,5% o superior. Hasta el momento no se pudo determinar si los mismos se encuentran relacionados con el uso de candesartán cilexetil.
Cuerpo en general: astenia, fiebre.
Sistema Nervioso Central y Periférico: parestesias, vértigo.
Desórdenes del sistema gastrointestinal: dispepsia, gastroenteritis.
Desórdenes del ritmo y la frecuencia cardíaca: taquicardia, palpitaciones.
Desórdenes metabólicos y nutricionales: incremento de la creatina fosfokinasa (CPK), hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia.
Desórdenes del sistema musculoesquelético: mialgias.
Desórdenes de la hemostasia: epistaxis.
Desórdenes psiquiátricos: ansiedad, depresión, somnolencia.
Desórdenes del sistema respiratorio: disnea.
Desórdenes de la piel y anexos: rash, incremento de la sudoración.

Romina V. Farrú
Directora Técnica/MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

7392
FOLIO 31
MESA DE ENTRADAS

Desórdenes del sistema urinario: hematuria.
Otros eventos reportados con menor frecuencia incluyeron: angor pectoris, infarto de miocardio y angioedema.
Los eventos adversos se presentaron con la misma frecuencia independientemente del sexo, edad o etnia del paciente.
Hipertensión pediátrica:
En estudios clínicos se han reportado casos de empeoramiento de la patología renal en niños tratados con candesartán cilexetil. No se pudo excluir una asociación entre el uso de candesartán y una exacerbación de la condición subyacente.
Insuficiencia cardíaca:
El perfil de eventos adversos observado en estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia tratados con candesartán cilexetil fue consistente con la farmacología del medicamento y con el estado de salud de los pacientes.

Durante la comercialización de candesartán cilexetil se han reportado las siguientes reacciones adversas
Digestivas: función hepática anormal y hepatitis.
Hematológicas: neutropenia, leucopenia, y agranulocitosis.
Inmunológicas: angioedema.
Desordenes metabólicos y nutricionales: hiperkalemia, hiponatremia.
Desordenes del sistema respiratorio: tos.
Renales: insuficiencia renal, falla renal.
Desórdenes de piel y anexos: prurito, urticaria y rash.

Se han realizado raros reportes de rabdomiólisis en pacientes tratados con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Hallazgos en resultados de exámenes de laboratorio
En estudios clínicos, raramente los cambios clínicos relevantes en parámetros de laboratorio se asociaron con el uso de candesartán cilexetil.
Creatinina, BUN: Se han observado infrecuentemente incrementos menores en el BUN y en la creatinina plasmática.
Hiperuricemia: Se han detectado raros casos de hiperuricemia.
Hemoglobina y hematocrito: Se han detectado pequeñas disminuciones en los valores de hemoglobina y hematocrito en pacientes tratados con candesartán cilexetil en monoterapia, los cuales raramente tuvieron relevancia clínica.
Potasio: Se han observado pequeños incrementos del potasio en pacientes tratados con candesartán cilexetil, los cuales en raras ocasiones tuvieron importancia clínica.
Función hepática: Infrecuentemente se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina plasmática.

Sobredosificación
No se han observado casos letales en los estudios de toxicidad aguda realizados en ratones, ratas y perros a los cuales se les administró una dosis oral de hasta 200 mg/kg de candesartán cilexetil. En ratones a los cuales se les administró una dosis oral del metabolito primario, candesartán, la dosis letal mínima fue superior a 1000 mg/kg pero menor a 2000 mg/kg.
Las manifestaciones potenciales de una sobredosis de candesartán cilexetil serían hipotensión, mareos y taquicardia. Puede presentarse bradicardia como consecuencia de una estimulación

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica /MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F

parasimpática (vagal). En caso de presentarse una hipotensión sintomática, se debe instituir un tratamiento de soporte.
El candesartán no puede ser removido por hemodiálisis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Dr. A Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación
Conservar a temperatura menor de 30° C.

Presentación:
DACTEN 8 y 16 mg: Envases con 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo.
DACTEN 32 mg: Envases con 14, 15, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.699
Directora Técnica: Romina Farrú - Farmacéutica.
Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: ..... – Disp.N°.....

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica/MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

PHOENIX

M.S.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado esta información antes de usar el medicamento

Composición de DACTEN

El principio activo de DACTEN 8 mg es candesartán cilexetil. Los demás componentes de los comprimidos son: lactosa monohidrato, polietilenglicol 6000, glicolato sódico de almidón, lactosa, povidona K-17, laurisulfato de sodio, amarillo ocaso laca, hidroxipropilcelulosa y talco.
El principio activo de DACTEN 16 mg es candesartán cilexetil. Los demás componentes de los comprimidos son: lactosa monohidrato, polietilenglicol 6000, glicolato sódico de almidón, lactosa, povidona K-17, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa y talco.
El principio activo de DACTEN 32 mg es candesartán cilexetil. Los demás componentes de los comprimidos son: glicolato sódico de almidón, lactosa, povidona K-17, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa y talco.

Información importante que debe saber sobre DACTEN

DACTEN puede causar daño o incluso la muerte a un feto en desarrollo. Hable con su médico sobre otras maneras de disminuir su presión arterial si planea un embarazo. Si queda embarazada mientras toma DACTEN informe a su médico de forma inmediata.

¿Qué es DACTEN?

DACTEN es un medicamento denominado antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA).

DACTEN se utiliza para:

- Tratar la hipertensión arterial en adultos y niños de 6 a 17 años de edad.
- Tratar ciertos tipos de insuficiencia cardíaca en adultos, con el objeto de reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por daño cardíaco e insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca es un trastorno en el cual el corazón no bombea sangre de manera eficaz como debería.
Los niños menores a 1 año de edad no deben recibir DACTEN para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Antes de usar este medicamento

No tome DACTEN:

- Si es alérgico a cualquiera de los componentes de DACTEN.
- Si es diabético y toma aliskiren.

Antes de tomar DACTEN, informe a su médico si:

- Tiene problemas cardíacos
- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas renales
- Ha experimentado vómitos o diarrea últimamente
- Tiene programada una cirugía o recibirá anestesia. Aquellas personas que toman DACTEN y estén sometidas a una intervención quirúrgica mayor y que reciban antestesia pueden experimentar baja presión arterial.
- Tiene cualquier otro problema de salud.
- **Está embarazada o planea un embarazo.** Lea "*Información importante que debe saber sobre DACTEN*"

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica/MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

M.S.A.L.T. MESA DE ENTRADAS 34

PHOENIX

- **Está en periodo de lactancia o planea estarlo.** Se desconoce si el candesartán es excretado en la leche humana. Su médico debe decidir si discontinuar el tratamiento con DACTEN o si discontinuar la lactancia. No debe hacer ambos.

Otros medicamentos y DACTEN
Comunique a su médico si toma cualquier otro medicamento, incluyendo vitaminas y suplementos herbarios. DACTEN puede interactuar con otros medicamentos causando serios efectos adversos. La acción de estos medicamentos pueden verse afectados por DACTEN o estos medicamentos pueden modificar el efecto de DACTEN.

Informe a su médico especialmente si toma:
- Carbonato de litio o citrato de litio, medicamentos utilizados para tratar algunos tipos de depresión
- Otros medicamentos para tratar la hipertensión, especialmente diuréticos
- Suplementos de potasio
- Sustitutos de la sal
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Sepa qué medicamentos está tomando. Guarde una lista de los medicamentos que toma para mostrarle a su médico o farmacéutico si se le indica tomar otro medicamento nuevo. Hable con su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar un nuevo medicamento. Su médico y farmacéutico sabrán qué medicamentos pueden tomarse de manera simultánea.

Uso apropiado del medicamento
- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
- No cambie ni interrumpa el tratamiento con DACTEN antes de consultar con su médico, incluso si se siente mejor.
- DACTEN se puede tomar con o sin alimentos.

Si olvidó tomar DACTEN tome la dosis en cuanto lo recuerde. Si es casi la hora de su siguiente dosis, saltee la dosis olvidada. Tome la dosis que le sigue en horario. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada. Si no está seguro de la dosis, póngase en contacto con su médico y/o farmacéutico.

- Si ha tomado más DACTEN del prescripto por su médico, póngase en contacto inmediatamente con su médico, centros de toxicología o diríjase a la sala de emergencias más cercana.

Conducir y operar maquinarias
DACTEN puede provocar mareo o cansancio. No conduzca, opere maquinarias o realice actividades peligrosas hasta saber qué efecto tiene DACTEN en usted.

Efectos adversos
- **Lesiones o muerte al feto en desarrollo. Lea "*Información importante que debe saber sobre DACTEN*"**
- Baja presión arterial (hipotensión). Puede experimentar baja presión arterial si:
  - Toma diuréticos
  - Está recibiendo una dieta baja en sal

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica /MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F

- Recibe tratamientos de diálisis,
- Está deshidratado (disminución de los fluidos corporales) debido a vómitos y/o diarrea
- Tiene problemas cardíacos.

Si se siente mareado o se desmaya, recuéstese y pónganse en contacto con su médico de inmediato.
También puede llegar a experimentar una baja de la presión arterial si ha sido sometido a una intervención quirúrgica mayor o anestesia. Se lo debe examinar y tratar en caso de ser necesario.
Lea "*Antes de tomar DACTEN, informe a su médico*".

- Agravamiento de problemas renales. Los problemas renales pueden agravarse en personas que ya tengan desórdenes renales o problemas cardíacos. Su médico puede ordenar un análisis de sangre para confirmar esto.
- **Incremento de potasio en sangre.** Su médico puede ordenar un análisis de sangre para monitorear el nivel de potasio cuantas veces se necesite.
- **Síntomas de reacciones alérgicas.** Póngase en contacto inmediatamente con su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:
  - Hinchazón de cara, labios, lengua o garganta.
  - Rash o sarpullido
  - Urticaria o picazón

Efectos adversos más frecuentes

- Dolor de espalda
- Mareos
- Resfrío o síntomas gripales (infección del tracto respiratorio superior)
- Dolor de garganta (faringitis)
- Congestión nasal (rinitis)

Comunique a su médico o farmacéutico si sufre cualquier efecto adverso.
Estos no son todos los efectos adversos que produce DACTEN. Pregunte a su médico o farmacéutico para más información.

Conservación
Conservar a temperatura menor a 30°C.

Presentación
DACTEN 8 y 16 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo.
DACTEN 32 mg: envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 47.699
Directora Técnica: Romina Farrú - Farmacéutica.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809, (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
e-mail: info@phoenix.com.ar

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica/MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 36

PHOENIX

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

Fecha de última revisión: ……– Disp. N°……

Farm. Romina V. Farrú
Directora Técnica/MP 19789
APODERADA
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.