



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7844

BUENOS AIRES, 03 DIC 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018692-10-6 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 PLUS / CANDESARTAN CILEXETIL - HIDROCLOROTIAZIDA; Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN CILEXETIL 16mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg; aprobada por Certificado N° 49.917.

5. 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.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

7 8 4 4

Que a fojas 84 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR 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 PLUS / CANDESARTAN CILEXETIL - HIDROCLOROTIAZIDA; Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN CILEXETIL 16mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg, aprobada por Certificado N° 49.917 y Disposición N° 5271/01, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 48 a 54, 55 a 61 y 62 a 68.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5271/01 los prospectos autorizados por las fojas 48 a 54, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

5.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7844

ARTICULO 3°. - 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 N° 49.917 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018692-10-6

DISPOSICION N° **7844**

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7844**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.917 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 PLUS / CANDESARTAN CILEXETIL - HIDROCLOROTIAZIDA; Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN CILEXETIL 16mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5271/01.-
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012253-00-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1246/04.-	Prospectos de fs. 48 a 54, 55 a 61 y 62 a 68, corresponde desglosar de fs. 48 a 54.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

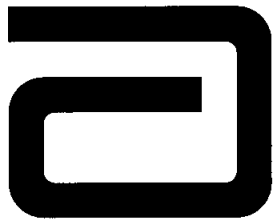
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.917 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....^{03 DIC 2010}de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-018692-10-6

DISPOSICIÓN N° **7844**

js

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

TIADYL PLUS

LISTA N°: M967

CANDESARTAN CILEXETIL / HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos - Venta Bajo Receta - Industria Irlandesa

COMPOSICION

Cada comprimido contiene: Candesartán Cilexetil 16 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg; Carmelosa cálcica, Hidroxipropilcelulosa, Oxido de hierro rojo E172, Lactosa monohidratada, Estearato de magnesio, Almidón de maíz, Macrogol 8000.

ACCION TERAPEUTICA

Hipotensor - Diurético

INDICACIONES

- Hipertensión esencial cuando la monoterapia no es suficientemente efectiva.
- **Hipertensión arterial esencial cuando la monoterapia no es suficientemente efectiva.**

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Candesartán Cilexetil: La angiotensina II es la hormona vasoactiva primaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un papel significativo en la fisiopatología de la hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares. Tiene también un rol en la patogénesis de la hipertrofia y daño del órgano blanco. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tal como vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis hidroelectrolítica y la estimulación del crecimiento de la célula, son mediados vía el receptor tipo 1 (AT₁). Candesartán Cilexetil es una pro-droga que es rápidamente convertida a droga activa, Candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores (AT₁), con una unión fuerte y una disociación lenta del receptor. No tiene actividad agonista. Candesartán no influye en la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), ni en otros sistemas enzimáticos generalmente asociados con el uso de inhibidores de la ECA. Ya que no tiene efecto sobre la degradación de las quininas, o en el metabolismo de otras sustancias, como la sustancia P, los antagonistas del receptor de la angiotensina II difícilmente estén asociados con tos. En ensayos clínicos controlados comparando Candesartán Cilexetil con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en pacientes que recibieron Candesartán Cilexetil. Candesartán no se une o bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores AT₁ da como resultado un aumento en plasma, en relación con la dosis, de los niveles de la renina, de la angiotensina I y angiotensina II, y una disminución de la concentración de aldosterona.

Hidroclorotiazida: La Hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa de sodio, principalmente en los túbulos renales distales, y promueve la excreción de sodio, cloruro y agua. La excreción renal de potasio y magnesio aumenta con el aumento de la dosis, mientras que el calcio se reabsorbe en mayor grado. La Hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático y el fluido extracelular y reduce el gasto cardíaco y la presión sanguínea. En la terapia a largo plazo, la reducción de la resistencia periférica contribuye a la disminución de la presión sanguínea.

Combinación: Candesartán e Hidroclorotiazida producen efectos antihipertensivos aditivos. En pacientes hipertensos, Tiadyl Plus causa una efectiva y prolongada reducción de la presión arterial, sin aumento reflejo en la frecuencia cardíaca. No hay indicios de 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 Tiadyl Plus, el comienzo del efecto antihipertensivo generalmente se produce dentro de las 2 horas. Con tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión sanguínea, se obtiene generalmente dentro de las 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Una dosis diaria de Tiadyl Plus produce una reducción de la presión sanguínea efectiva durante 24 horas con una pequeña diferencia entre los efectos máximo y mínimo durante el intervalo de dosis. En estudios doble ciego randomizados, la incidencia de eventos adversos, especialmente tos, fue menor durante el tratamiento con Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida que durante el tratamiento con combinaciones de inhibidores de la ECA e Hidroclorotiazida. Tiadyl Plus es igualmente efectivo en diferentes pacientes, independientemente de la edad y el sexo. Actualmente no hay información sobre el uso de Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida en pacientes con nefropatía, **función ventricular izquierda reducida**, insuficiencia cardíaca

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

Dra. Celina Marún
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.



congestiva y post infarto de miocardio.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Candesartán Cilexetil: Después de la administración oral, Candesartán Cilexetil es convertido a la droga activa Candesartán. **La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido de Candesartán es del 14%.** La concentración sérica pico promedio (C_{max}) se alcanza 3-4 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 de Candesartán con relación al sexo. El área bajo la curva de concentración sérica versus tiempo (ABC) de Candesartán no es afectada significativamente por los alimentos. Es importante la unión del Candesartán a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen de distribución aparente de Candesartán es 0.1 l/kg.

Hidroclorotiazida: La Hidroclorotiazida es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 70%. La ingesta concomitante de alimentos aumenta su absorción en aproximadamente un 15%. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca y edema pronunciado. La unión de Hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 60%. El volumen de distribución aparente es aproximadamente 0.8 l/kg.

Metabolismo y eliminación

Candesartán Cilexetil: Candesartán se elimina principalmente inalterado por las vías urinarias y biliar y sólo en un mínimo grado por metabolismo hepático (**CYP2C9**). **Los resultados disponibles de los estudios de interacción no indican efectos sobre CYP2C9 y CYP3A4. De acuerdo con los datos in vitro, es improbable que se produzca una interacción in vivo con fármacos cuyo metabolismo depende de las isozimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450.** La vida media terminal de Candesartán ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 9 horas. No hay acumulación después de dosis múltiples. La vida media de Candesartán no varía (aproximadamente 9 horas) luego de la administración de Candesartán Cilexetil en combinación con Hidroclorotiazida. Hay un leve aumento clínicamente poco significativo en la ABC y C_{max} de Candesartán cuando es administrado conjuntamente con Hidroclorotiazida. Se recomienda la titulación individual de cada uno de los componentes antes de comenzar con Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida combinados en un sólo comprimido. No existe acumulación de Candesartán luego de dosis repetidas de la combinación con Hidroclorotiazida, comparado con la monoterapia de Candesartán. La depuración plasmática total de Candesartán es de alrededor de 0.37ml/min/kg, con una depuración renal de aproximadamente 0.19 ml/min/kg. La eliminación renal de Candesartán es tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de Candesartán Cilexetil marcado con C^{14} , se excreta en orina aproximadamente el 26% de la dosis como Candesartán y el 7% como metabolito inactivo mientras que en las heces se recupera aproximadamente el 56% de la dosis como Candesartán y el 10% como metabolito inactivo.

Hidroclorotiazida: La Hidroclorotiazida no se metaboliza y se excreta casi completamente inalterada por filtración glomerular y secreción tubular activa. La vida media terminal de Hidroclorotiazida ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 8 horas. Aproximadamente el 70% de una dosis oral se elimina por orina dentro de las 48 horas. La vida media de Hidroclorotiazida no varía (aproximadamente 8 horas) luego de su administración en combinación con Candesartán Cilexetil. No existe acumulación de Hidroclorotiazida luego de dosis repetidas de la combinación con Candesartán, comparado con la monoterapia con Hidroclorotiazida.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos - Candesartán Cilexetil: En mayores de 65 años tanto la C_{max} como el ABC de Candesartán están aumentados aproximadamente en un 50% y 80% respectivamente en comparación con sujetos más jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de eventos adversos son similares después de una dosis de Candesartán Cilexetil en pacientes jóvenes y ancianos. (Ver Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal - Candesartán Cilexetil: En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la C_{max} y el ABC de Candesartán aumentaron durante la administración de dosis repetidas aproximadamente en un 50% y 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. La farmacocinética en pacientes hemodializados fue similar a la de los pacientes con deterioro renal severo. Hidroclorotiazida: El $t_{1/2}$ terminal de la Hidroclorotiazida se ve aumentado en pacientes con deterioro renal.

Insuficiencia hepática - Candesartán Cilexetil: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada hubo un aumento en el ABC de Candesartán de un 23%.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marún
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis de Tiadyl Plus recomendada es de 1 comprimido una vez por día. Se recomienda la titulación individual de cada uno de los componentes antes de comenzar con Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida combinados en un sólo comprimido. El efecto antihipertensivo máximo se obtiene dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento. Tiadyl Plus debe ser ingerido una vez por día con o sin alimentos.

Empleo en geriatría: No es necesario efectuar modificaciones especiales en la dosis a menos que exista deterioro de la función renal o hepática, en cuyo caso, deberá evaluarse la posología en forma individual. Se deberá tener precaución con la dosis en este grupo.

Insuficiencia renal: Se recomienda la titulación de Candesartán Cilexetil en pacientes con insuficiencia renal cuya depuración de creatinina es ≥ 30 ml/min/1.73 m² de superficie corporal. La dosis de inicio recomendada de Candesartán Cilexetil es de 4 mg de Candesartán cilexetil en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Tiadyl Plus no debe ser usado en pacientes con deterioro renal severo (es decir depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 m² de superficie corporal). Para estos pacientes se prefiere utilizar diuréticos de asa más que tiazídicos.

Insuficiencia hepática: Se recomienda la titulación en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis inicial recomendada es de 2 mg de Candesartán en estos pacientes. Tiadyl Plus no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o colestasis.

Depleción del volumen intravascular: Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con depleción del volumen intravascular. Inicialmente, deberá utilizarse la dosis más baja posible. El paciente podrá necesitar ser dosificado con los componentes individuales de la medicación para alcanzar la dosis necesaria.

Pacientes Pediátricos: La eficacia y seguridad de Tiadyl Plus no ha sido establecida en niños.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto o a drogas derivadas de la sulfonamida (la Hidroclorotiazida es una droga derivada de la sulfonamida).

Pacientes anúricos.

Embarazo y lactancia: Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida no deberá emplearse durante el embarazo (ver Precauciones -Embarazo y Lactancia).

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 m² de superficie corporal).

Insuficiencia hepática severa y/o colestasis.

Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipokalemia e hipercalcemia.

Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con gota.

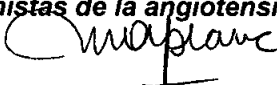
PRECAUCIONES

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 en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o estenosis de la arteria renal en un riñón solitario. Se puede prever un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

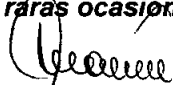
Depleción del volumen intravascular: En pacientes con depleción del volumen intravascular **y/o de sodio**, puede ocurrir hipotensión sintomática, como está descrito para otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, esta condición debe ser corregida antes de la administración de Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida.

Deterioro renal / Transplante renal: Cuando Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida es usado en pacientes con enfermedad renal severa, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Para esta población se prefiere los diuréticos de asa a los tiazídicos. No hay experiencia con la administración de Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida 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


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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina


Dra. Celina Marun
Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**



hipotensión puede llegar a ser severa tal que justifique 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 que padecen hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a las drogas antihipertensivas que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto no se recomienda el uso de Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida en este grupo de pacientes.

Desbalance electrolítico: Como todo paciente que recibe una terapia diurética, se deben efectuar determinaciones periódicas de electrolitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo la Hidroclorotiazida, pueden causar desbalance de fluidos o de electrolitos (hipercalcemia, hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, y alcalosis hipoclorémica). Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y pueden causar incrementos leves e intermitentes de las concentraciones de calcio séricas. Una marcada hipercalcemia puede llegar a ser un signo de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de realizar estudios para evaluar la función paratiroidea. Basado en la experiencia con el uso de otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Candesartán Cilexetil /Hidroclorotiazida, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sales substitutas **u otros productos medicinales que pueden aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina sódica)** puede ocasionar aumentos en los niveles de potasio sérico. La Hidroclorotiazida, en forma dependiente de la dosis, aumenta la excreción urinaria de potasio, lo cual puede provocar hipokalemia. Este efecto de la Hidroclorotiazida parece ser menos evidente cuando se combina con Candesartán Cilexetil. El riesgo de hipokalemia puede verse aumentado **en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis profusa, en pacientes con una inadecuada ingesta oral de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticoides** u hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Aunque no está documentado, el tratamiento con Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida junto a inhibidores de la ECA o **inhibidores** de los receptores AT₂, pueden causar hiperkalemia, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y/o insuficiencia renal. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, provocando hipomagnesemia.

Efectos metabólicos y endócrinos: El tratamiento con un diurético tiazídico puede deteriorar la tolerancia a la glucosa. Se pueden necesitar ajustes de la dosis de drogas antidiabéticas, incluyendo insulina. La diabetes mellitus latente se puede manifestar durante la terapia con tiazidas. Se ha asociado el aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos con la terapia con diuréticos tiazídicos. Sin embargo, con la dosis de 12,5 mg que contiene Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida, no se han informado efectos o éstos fueron mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan la concentración sérica de ácido úrico y pueden provocar gota en pacientes susceptibles.

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, urea elevada, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. 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. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a la HTZ en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Se han reportado casos de exacerbación o reactivación de lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Embarazo y Lactancia:

Uso en embarazo: No hay experiencia con el uso de Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida en mujeres embarazadas pero estudios en animales con Candesartán Cilexetil han demostrado daño tardío en el riñón en fetos y neonatos. Se cree que el mecanismo está mediado farmacológicamente a través de los efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En humanos, la perfusión renal fetal que es dependiente del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, comienza en el segundo trimestre. Por lo tanto, el riesgo para el feto aumenta si Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida es administrado durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. La Hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático como también el flujo sanguíneo uteroplacentar. También puede causar trombocitopenia neonatal. Basados en la información anterior, Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida no debe ser usado durante el embarazo. Si el embarazo se detecta durante el tratamiento, la medicación debe ser interrumpida. (Ver contraindicaciones).

Uso en lactancia: No se sabe si Candesartán es excretado en la leche materna. Sin embargo, Candesartán es excretado en la leche de ratas que amamantan. La Hidroclorotiazida pasa a la leche materna. Debido al potencial de efectos adversos sobre el niño, la lactancia debe interrumpirse si se considera que la administración de Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida es esencial para la madre. (Ver contraindicaciones).

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

Dra. Celina Marún
Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas: El efecto de Tiadyl Plus sobre la capacidad de conducir y usar máquinas no ha sido estudiado, pero basado en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que Tiadyl Plus afecte esta actividad. Cuando se conducen vehículos o se opera con máquinas, se debe tener en cuenta que durante el tratamiento de la hipertensión ocasionalmente se puede producir vértigo o cansancio.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones con Candesartán Cilexetil e Hidroclorotiazida: Se han registrado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o Hidroclorotiazida. 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.

Interacciones con Candesartán Cilexetil: No se han identificado interacciones de significancia clínica para Candesartán Cilexetil. Los compuestos que han sido investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen Hidroclorotiazida, Warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (por ejemplo etinilestradiol/levonorgestrel), Gliburida y Nifedipina.

Candesartán es eliminado sólo en un mínimo grado a través del metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles indican que no existe efecto en la CYP2C9 y CYP3A4. Basados en los datos in vitro, no se esperaría que ocurran interacciones in vivo con drogas cuyo metabolismo dependa de las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La biodisponibilidad de Candesartán no es afectada por los alimentos.

Los efectos antihipertensivos de Tiadyl Plus pueden ser potenciados por otros **productos medicinales con propiedades reductoras de la presión arterial**. Se podría esperar que el efecto reductor de potasio de la Hidroclorotiazida sea potenciado por otras drogas asociadas a la pérdida de potasio e hipokalemia (por ejemplo, otros diuréticos que eliminen potasio, laxantes, Anfotericina, Carbenoxolona, derivados del ácido salicílico, Penicilina G sódica). Basado en la experiencia con el uso de otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Tiadyl Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal de mesa u otras drogas que pueden incrementar los niveles del potasio sérico (por ejemplo: heparina **sódica**) pueden ocasionar aumentos en los niveles de potasio sérico.

Interacciones con Hidroclorotiazida: La hipokalemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los efectos cardiotoxicos potenciales de glicósidos digitálicos y antiarrítmicos. Cuando Tiadyl Plus es administrado con estas drogas se recomienda el monitoreo periódico del potasio sérico.

Los efectos diuréticos, natriuréticos e hipertensivos de la Hidroclorotiazida son disminuidos por los AINES.

La absorción de la Hidroclorotiazida es reducida por el Colestipol o la Colestiramina. **La Hidroclorotiazida puede potenciar los efectos de los relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (por ejemplo, la Tubocurarina).**

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles del calcio sérico debido a una disminución de la excreción. Se deberán monitorear los niveles de calcio sérico y realizarse los ajustes correspondientes cuando se indiquen suplementos cálcicos o vitamina D concomitantemente con el uso de diuréticos tiazídicos. El efecto hiperglucemiante de los β -bloqueantes y el diazóxido pueden estar aumentados por la acción de las tiazidas.

Los agentes anticolinérgicos (por ejemplo, la Atropina, Biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y retardar la velocidad del vaciamiento gástrico.

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de eventos adversos causados por la Amantadina.

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de las drogas citotóxicas (por ejemplo, Ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.

La posibilidad de hipokalemia puede verse aumentada con el uso concomitante de tiazidas y esteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

La hipotensión postural puede estar agravada por el uso simultáneo de alcohol, barbitúricos o anestésicos.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede agravar la intolerancia a la glucosa. Pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de las drogas hipoglucemiantes, incluida la insulina.

La Hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta arterial **sobre** las aminas presoras (por ejemplo, Adrenalina) pero no

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

Dra. Celina Marañ
Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.



lo suficiente como para excluir su efecto hipertensor. La Hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con altas dosis de medios de contraste iodados.

No hay interacción clínicamente significativa entre la Hidroclorotiazida y los alimentos.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos: En estudios clínicos controlados con varias dosis de Candesartán Cilexetil / Hidroclorotiazida los efectos adversos fueron leves y transitorios. La incidencia general de reacciones adversas no se asoció con la edad o sexo. La interrupción del tratamiento debido a los efectos adversos fue similar en ambos grupos con Candesartán Cilexetil / Hidroclorotiazida (3.3 %) y placebo (2.7%). **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/Hidroclorotiazida que la incidencia observada con placebo:**

Trastornos del sistema nervioso: Mareos/vértigo

En la siguiente tabla se muestran los eventos adversos observados durante 8 semanas de tratamiento con Candesartán Cilexetil / Hidroclorotiazida sin tener en cuenta la relación causal, en un grado $\geq 1\%$ en estudios doble ciego placebo - controlados:

	Placebo (n=526) %	Candesartán Cilexetil / Hidroclorotiazida (n=1025) %
Cefalea	5.5	3.2
Dolor de espalda	2.4	3.0
Vértigos	1.2	2.6
Infección respiratoria	1.4	2.5
Síntomas gripales	1.6	2.1
Sinusitis	1.6	1.7
Bronquitis	1.4	1.7
Infección urinaria	0.4	1.4
Nauseas	0.6	1.3
Heridas infligidas	1.2	1.2
Taquicardia	0.8	1.1
Fatiga	0.8	1.1
Dolor abdominal	0.8	1.0
Faringitis	1.0	1.0

Se informó bloqueo AV y vómitos con una frecuencia del 0,5% a menos del 1% en estudios clínicos con Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida, no ocurriendo lo mismo en los pacientes que recibieron placebo.

Los siguientes eventos adversos se han informado independientemente de su relación con la terapéutica, con una incidencia acumulativa de 8 semanas en $\geq 1\%$ en estudios clínicos controlados con placebo: tos, diarrea, edema periférico y pruritis. Muy raramente se ha comunicado angiodema en pacientes tratados con Candesartán Cilexetil.

Los siguientes eventos adversos han sido informados durante la monoterapia con Hidroclorotiazida: anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, constipación, ictericia (ictericia colestática intrahepática), pancreatitis, leucopenia, neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, reacciones de fotosensibilidad, fiebre, rash, reacciones del tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, urticaria, angéltis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), necrólisis epidérmica tóxica, reacciones anafilácticas, distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desbalance electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipokalemia), aumento del colesterol y los triglicéridos, aumento del nitrógeno ureico y creatinina sérica, disfunción renal, nefritis intersticial, espasmo muscular, debilidad, inquietud, visión borrosa transitoria, vahídos, hipotensión postural, vértigo, parestesia, arritmias cardíacas, trastornos del sueño, depresión.

Experiencia post-comercialización de Candesartán Cilexetil

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado muy raramente (<1/10.000) en la experiencia post-comercialización:

Trastornos hemolinfáticos: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Trastornos metabólicos y nutricionales: Hiperpotasemia, hiponatremia

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, cefalea

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

Dra. Celina Marún
Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

**Trastornos gastrointestinales: Náuseas****Trastornos hepato biliares: 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, artralgia, mialgia****Trastornos renales y urinarios: Disfunción renal, incluida insuficiencia renal en pacientes sensibles**

Hallazgos de laboratorio: *En los estudios clínicos controlados, las variaciones clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio de rutina estuvieron raramente asociadas con la administración de Candesartán Cilexetil/Hidroclorotiazida.* Aumentos en el ácido úrico sérico, glucosa en sangre y en la TGP sérica (TGPS) se informaron como eventos adversos levemente más frecuentes con Candesartán Cilexetil / Hidroclorotiazida (datos crudos 1.1%, 1.0% y 0.9%, respectivamente) que con placebo (0.4%, 0.2% y 0%, respectivamente). En algunos pacientes que recibieron Candesartán Cilexetil / Hidroclorotiazida se observaron disminuciones leves en hemoglobina y aumentos en TGO sérica (TGO). **Se han observado aumentos de la creatinina, urea o potasio y disminuciones del sodio.**

SOBREDOSIFICACION

Basado en consideraciones farmacológicas, las principales manifestaciones de una sobredosis de Candesartán Cilexetil probablemente sean hipotensión sintomática y vértigo. La principal manifestación de una sobredosis de Hidroclorotiazida es la pérdida aguda de fluidos y electrolitos. También se pueden observar síntomas tales como vértigo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmia ventricular, sedación/deterioro de la conciencia y calambres musculares. No hay información específica disponible para el tratamiento de una sobredosis con Candesartán Cilexetil / Hidroclorotiazida. Sin embargo se sugieren las siguientes medidas en caso de sobredosis: Cuando se indique, se debe considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. Si se produjera hipotensión sintomática, debe ser instituido un tratamiento sintomático y el monitoreo de los signos vitales. El paciente debe ser acostado con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se debe aumentar el volumen de plasma mediante la infusión de solución salina isotónica. Debe controlarse y corregirse si es necesario, el balance electrolítico y ácido-base. Si las medidas mencionadas no son suficientes, pueden ser administradas drogas simpaticomiméticas. No es posible eliminar Candesartán por hemodiálisis. No se conoce en qué proporción es eliminada la Hidroclorotiazida por hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

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

• otativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACION

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30 y 60 comprimidos.

CONSERVACION

Mantener a no más de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 49917

Elaborado por Takeda Ireland, Ltd. Bride Business Park, Kilruddery, Bray, County Wicklow, Irlanda. Acondicionado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. Ing Butty 240, Piso 13°, C1001ABF, Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (1891) Ingeniero Allan - Partido de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida, Farmacéutica

Fecha de última revisión: Setiembre 2010

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

Dra. Celina Marun
Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366