



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº — **13354**

BUENOS AIRES, **07 DIC 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014007-16-6 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. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DACTEN D / CANDESARTAN CILEXETIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, D 8/12,5 mg: CANDESARTAN CILEXETIL 8,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg, D 16/12,5 mg: CANDESARTAN CILEXETIL 16,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; aprobada por Certificado Nº 50.222.

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 y Circular Nº 4/13.



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

DISPOSICIÓN N° 13354

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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 D / CANDESARTAN CILEXETIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, D 8/12,5 mg: CANDESARTAN CILEXETIL 8,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg, D



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

DISPOSICIÓN N° **13354**

16/12,5 mg: CANDESARTAN CILEXETIL 16,00 mg -
HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; aprobada por Certificado N° 50.222 y
Disposición N° 2077/02, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX
S.A.I.C. y F., cuyos textos constan de fojas 19 a 69, para los prospectos
y de fojas 97 a 117, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 2077/02 los prospectos autorizados por las fojas 19 a 35 y la
información para el paciente autorizada por las fojas 97 a 103, 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 N° 50.222 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 e información para el
paciente y Anexo gírese a la Dirección de Gestión de Información



"2016 -- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

— 13354

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014007-16-6

DISPOSICIÓN N°

jfs

13354

Dr. ROBERTO L...
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
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 N° **1.335.4**, a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.222 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DACTEN D / CANDESARTAN CILEXETIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, D 8/12,5 mg: CANDESARTAN CILEXETIL 8,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg, D 16/12,5 mg: CANDESARTAN CILEXETIL 16,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2077/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011420-01-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 1306/15.	Prospectos de fs. 19 a 69, corresponde desglosar de fs. 19 a 35. Información para el paciente de fs. 97 a 117, corresponde desglosar de fs. 97 a 103.-

UP



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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. y F., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.222 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **07 DIC 2016**

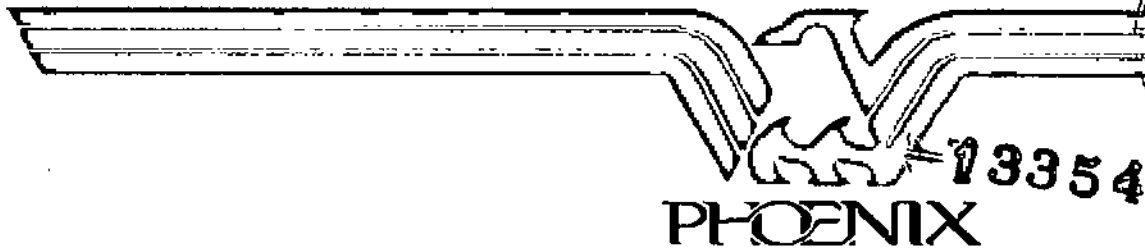
Expediente Nº 1-0047-0000-014007-16-6

DISPOSICIÓN Nº = **13354**

Jfs

Dr. RODRIGO CASAS
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP



PROYECTO DE PROSPECTO

DACTEN D
CANDESARTÁN CILEXETIL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos

07 DIC 2016

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido de **DACTEN D 8/12,5 mg** contiene:

Candesartán cilexetil 8,00 mg, Hidroclorotiazida 12,50 mg.

Excipientes: polietilenglicol 4000 10,00 mg; lactosa monohidrato 146,44 mg; almidón de maíz 40,00 mg; povidona K-30 10,40 mg; croscarmelosa sódica 8,00 mg; hidroxipropilcelulosa (L) 20,00 mg; estearato de magnesio 4,00 mg; talco 5,66 mg.

Cada comprimido de **DACTEN D 16/12,5 mg** contiene:

Candesartán cilexetil 16,00 mg, Hidroclorotiazida 12,50 mg.

Excipientes: glicolato sódico de almidón 6,00 mg; polietilenglicol 6000 10,00 mg; lactosa monohidrato 43,05 mg; lactosa CD Quest 50,00 mg; povidona 23,21 mg; laurilsulfato de sodio 6,00 mg; hidroxipropilcelulosa LH 11 83,74 mg; talco 8,00 mg; amarillo laca D&C N° 10 1,50 mg.

Acción terapéutica

Hipotensor. Diurético.

Código ATC: C09DA06.

Indicaciones

DACTEN D está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Esta combinación de dosis fija no está indicada para la terapia inicial.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel en la fisiopatología de la hipertensión y de otras alteraciones cardiovasculares. También tiene un papel en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los efectos fisiológicos principales de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de iones y agua, y la estimulación del crecimiento celular, son mediados por el receptor de tipo 1 (AT₁).

Candesartán cilexetil es un profármaco que se convierte rápidamente en el fármaco activo candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartán es un ARA-II, selectivo para los receptores de tipo AT₁, con una fuerte unión y una lenta disociación de los mismos. No posee actividad agonista.

Candesartán no afecta a la ECA o a otros sistemas enzimáticos normalmente asociados con el uso de los inhibidores de la ECA. Puesto que no tiene efecto sobre la degradación de quininas, d

PHOENIX

sobre el metabolismo de otras sustancias, como la sustancia P, parece poco probable que los ARA-II, puedan asociarse a incidencia de tos. En estudios clínicos controlados en los que se comparó candesartán cilexetil con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue inferior en los pacientes tratados con candesartán cilexetil. Candesartán no se fija ni bloquea otros receptores de hormonas o canales iónicos de conocida importancia en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la AT₁, da lugar a incrementos dosis dependientes de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II, y a una disminución de la concentración plasmática de aldosterona.

La hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa de sodio, principalmente en los túbulos distales renales, y aumenta la excreción de sodio, cloruro y agua. La excreción renal de potasio y magnesio aumenta de forma dosis dependiente, mientras que el calcio se reabsorbe en mayor grado. La hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático y el líquido extracelular, y reduce el gasto cardíaco y la presión arterial. Durante un tratamiento prolongado, la reducción de la resistencia periférica contribuye a la disminución de la presión arterial.

Amplios estudios clínicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad/mortalidad cardiovascular.

Candesartán e hidroclorotiazida tienen efectos antihipertensivos aditivos.

En pacientes hipertensos, candesartán cilexetil/hidroclorotiazida provoca una reducción de la presión arterial dosis dependiente y de larga duración, sin que se produzca un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. No hay indicios de hipotensión grave o exagerada causada por la primera dosis, ni efectos de rebote tras el cese del tratamiento. Después de la administración de una dosis única de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, el inicio del efecto antihipertensivo normalmente tiene lugar en las 2 horas siguientes.

Con un tratamiento continuado, la máxima reducción de la presión arterial se alcanza a las cuatro semanas y se mantiene durante todo el tratamiento. Una administración diaria de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida produce una reducción efectiva y suave de la presión arterial durante 24 horas, con pequeñas diferencias entre los efectos máximo y mínimo durante el intervalo de dosificación.

Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida tiene una eficacia similar en todos los pacientes, independientemente de su edad o sexo.

Actualmente, no se dispone de datos sobre el uso de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en pacientes con enfermedades renales o nefropatías, disminución de la función ventricular izquierda/insuficiencia cardíaca congestiva y post-infarto de miocardio.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor



de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Farmacocinética

La administración concomitante de candesartán cilexetil e hidroclorotiazida carece de efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambos medicamentos.

Absorción y distribución

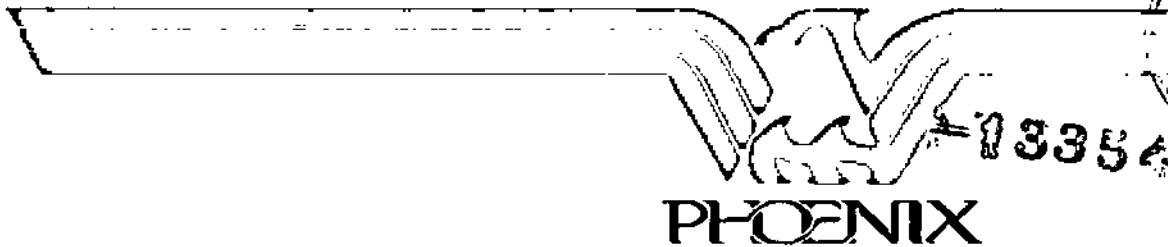
Candesartán cilexetil

Después de su administración oral, candesartán cilexetil se convierte en el fármaco activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta de candesartán es aproximadamente del 40% después de la administración oral de una solución de candesartán cilexetil. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) se alcanza 3-4 horas después de la ingesta del comprimido. No se han observado diferencias en la farmacocinética de candesartán relacionadas con el sexo. El área bajo la curva (AUC) de las concentraciones séricas de candesartán respecto al tiempo no se ve afectada por la comida.

Candesartán se une en gran medida a proteínas plasmáticas (más de un 99%).

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta del 70% aproximadamente. La ingesta concomitante de alimentos aumenta la 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 un 60% aproximadamente.

Metabolismo y eliminación

Candesartán cilexetil

Candesartán se elimina de forma inalterada principalmente en orina y bilis y sólo una pequeña proporción se elimina por metabolismo hepático. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de candesartán es aproximadamente de 9 horas. No se produce acumulación tras su administración repetida.

El clearance plasmático total de candesartán es cercano a 0,37 ml/min/kg, con un clearance renal de 0,19 ml/min/kg. Después de una dosis oral de candesartán cilexetil marcado con ^{14}C , un 26% de la dosis aproximadamente fue excretada en orina como candesartán, y un 7% como metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recuperó en heces como candesartán y un 10% como metabolito inactivo.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida no se metaboliza, y se excreta casi totalmente en forma inalterada por filtración glomerular y por secreción tubular activa. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de hidroclorotiazida es aproximadamente de 8 horas. Aproximadamente, el 70% de una dosis oral se elimina en orina en 48 horas. La vida media de hidroclorotiazida no varía (aproximadamente 8 h) después de la administración de hidroclorotiazida en combinación con candesartán cilexetil. No se produce acumulación de hidroclorotiazida tras la administración repetida de la combinación en comparación con la monoterapia.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Candesartán cilexetil

En pacientes ancianos (mayores de 65 años), la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de candesartán aumentan aproximadamente un 50% y 80%, respectivamente, en comparación con individuos jóvenes. No obstante, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de efectos adversos son similares después de la administración de una dosis de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en individuos jóvenes o ancianos.

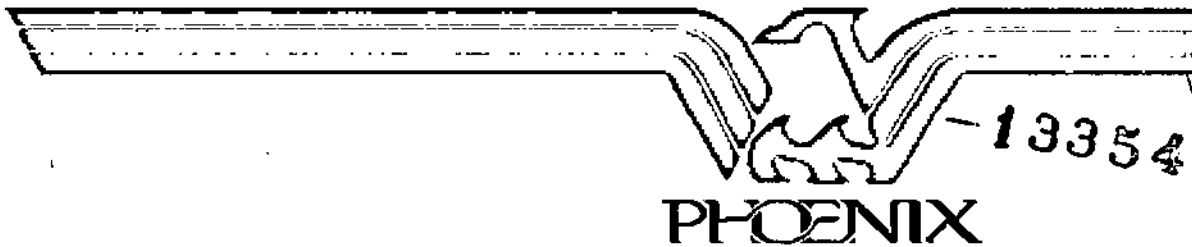
En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de candesartán aumentaron. La farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a la de los pacientes con insuficiencia renal grave.

En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, hubo un aumento en el AUC media de candesartán. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Hidroclorotiazida

La $t_{1/2}$ terminal de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A./C.F.



Posología y modo de administración

La dosis recomendada es de 1 comprimido de 8/12,5 mg ó 16/12,5 mg una vez por día. El efecto antihipertensivo máximo se obtiene dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento.

DACTEN D debe ser ingerido una vez por día, de preferencia siempre a la misma hora, con o sin alimentos.

Para minimizar los efectos colaterales no dependientes de la dosis, suele ser adecuado iniciar la terapia combinada sólo después de que se ha establecido que el paciente no ha logrado el efecto deseado con la monoterapia.

La terapia con cualquier combinación de candesartán cilexetil e hidroclorotiazida estará asociada con ambos conjuntos de efectos colaterales independientes de la dosis.

Terapia de reemplazo: la combinación puede ser sustituida por los componentes titulados.

Titulación de la dosis por efecto clínico: un paciente cuya presión arterial no es controlada con una dosis de 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día puede esperar un efecto superior con el uso de DACTEN D 16/12,5 mg. Un paciente cuya presión arterial es controlada con 25 mg hidroclorotiazida pero experimenta reducciones de la concentración sérica del potasio puede esperar efectos sobre la presión arterial iguales o superiores con el uso de DACTEN D 16/12,5 mg y la concentración sérica de potasio puede mejorar.

Los diuréticos tiazídicos deben ser usados con precaución en pacientes con deterioro hepático; por lo tanto, se deben extremar los cuidados al dosificar DACTEN D.

DACTEN D puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

DACTEN D puede ser administrado con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro renal: Los tratamientos usuales de administración de DACTEN D pueden continuar hasta que el clearance de creatinina del paciente sea mayor a 30 ml/min. El uso de DACTEN D está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min)

Pacientes con deterioro hepático: En pacientes con deterioro hepático moderado se debe considerar iniciar el tratamiento con DACTEN D en una dosis menor, tal como 8 mg. Si se selecciona una dosis inicial más baja para candesartán cilexetil, no se recomienda DACTEN D para la titulación inicial ya que no es posible administrar la dosis inicial apropiada. (Ver *Propiedades farmacológicas, Características en grupos especiales de pacientes, Insuficiencia hepática*).

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

Uso en pacientes con reducción del volumen intravascular: Se recomienda ajustar las dosis en pacientes con riesgo de hipotensión, como en pacientes con una posible reducción del volumen intravascular.

Contraindicaciones

Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes o hipersensibilidad a otros derivados de la sulfonamida.

Este producto está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) y en pacientes con anuria.

No administrar concomitantemente con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus.

Insuficiencia hepática severa y/o colestasis.

Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.

Gota.

Farm. Noella Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



13354

PHOENIX

FOLIO

24

LABORATORIOS

Advertencias y precauciones

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, fetal e incrementan la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Se han reportado casos de oligohidramnios asociados con el desarrollo de hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Posibles reacciones adversas neonatales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Se debe discontinuar el tratamiento con candesartán cilexetil/ hidroclorotiazida tan pronto como se detecte un embarazo.

El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto de la madre como del feto.

En el caso atípico de que no haya un tratamiento alternativo (no se puede 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 a menos que sea considerado esencial para salvar la vida de la madre. Puede ser apropiado realizar exámenes fetales dependiendo de 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 D deben ser examinados estrictamente en busca de hipotensión, oliguria e hiperkalemia.

Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida

No hubo evidencia de teratogenicidad u otros efectos adversos en el desarrollo embriofetal cuando se administró por vía oral candesartán cilexetil solo o en combinación con hidroclorotiazida a ratones, ratas o conejos en gestación. Para ratones, la dosis máxima de candesartán cilexetil fue de 1000 mg/kg/día (alrededor de 150 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos [MRHD, por su sigla en inglés]*). Para las ratas, la dosis máxima de candesartán cilexetil fue de 100 mg/kg/día (alrededor de 31 veces la MRHD*). Para conejos, la dosis máxima de candesartán cilexetil fue de 1 mg/kg/día (una dosis de toxicidad reproductiva cercana a la mitad de la MRHD*). En cada uno de los estudios, la hidroclorotiazida fue evaluada al mismo nivel de dosis (10 mg/kg/día, alrededor de 4, 8 y 15 veces la MRHD* en ratones, ratas y conejos, respectivamente). No hubo evidencia de daño a los fetos o embriones de ratas o ratones en los estudios en los que se administró hidroclorotiazida sola a ratas o ratones en gestación en dosis de hasta 1000 y 3000 mg/kg/día, respectivamente.

* Dosis comparadas en base al área de superficie corporal. Se considera que la MRHD es 32 mg para candesartán cilexetil y 12,5 mg para hidroclorotiazida.

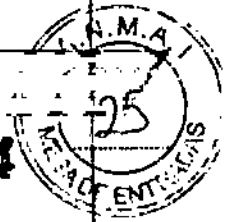
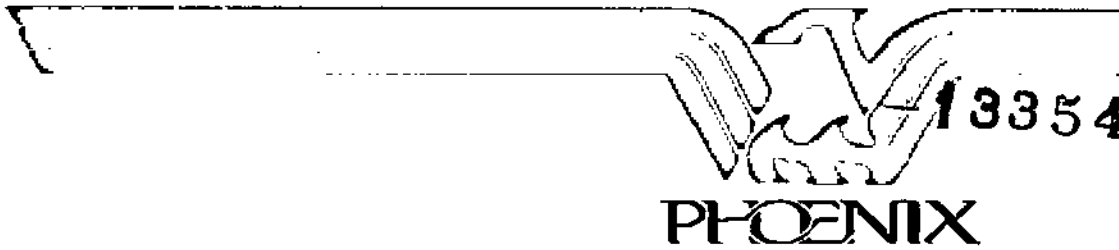
Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Existe riesgo de ictericia, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que se han observado en adultos.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.



Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a un estrecho monitoreo de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia renal

Como con otros agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida.

Trasplante renal

No se tiene experiencia sobre la administración de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal.

Estenosis de la arteria renal

Otros medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden aumentar la urea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en casos de riñón único.

Reducción del volumen intravascular

En pacientes con reducción del volumen intravascular y/o reducción de sodio sérico puede producirse hipotensión sintomática, tal como se ha descrito para otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida hasta que esta situación haya sido corregida.

Anestesia y cirugía

Puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con ARA-II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Insuficiencia hepática

Los diuréticos tiazídicos deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores del equilibrio hidro- electrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No se tiene experiencia con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

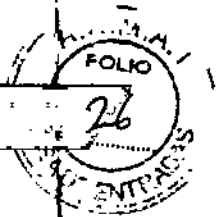
Estenosis de las válvulas aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes que sufren alteraciones hemodinámicas relacionadas con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Farm. Noella Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



13354



Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden generalmente al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en esta población.

Desequilibrio electrolítico

Deberán efectuarse determinaciones de los electrolitos en suero a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidro-electrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción de calcio en orina y pueden producir un aumento leve e intermitente de las concentraciones séricas de calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de un hiperparatiroidismo latente. Antes de realizar las pruebas para evaluar la función paratiroidea, deberá interrumpirse el tratamiento con medicamentos tiazídicos.


La hidroclorotiazida incrementa de forma dosis-dependiente la excreción urinaria de potasio, lo cual puede producir hipopotasemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetil. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis intensa, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticoesteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

El tratamiento con candesartán cilexetil puede provocar hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca y/o renal. El uso concomitante de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida e inhibidores de la ECA, aliskirén, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que puedan incrementar las concentraciones séricas de potasio (por ej. heparina sódica), pueden aumentar los niveles séricos de potasio. Se deben monitorear los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción de magnesio en orina, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. La terapia con diuréticos tiazídicos se ha asociado a un aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. A las dosis que contiene candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, sólo se han observado efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar episodios de gota en pacientes susceptibles.



Farm. Noella Eugenia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



PHOENIX

Fotosensibilidad

Se han registrado casos de reacciones de fotosensibilidad durante el uso de diuréticos tiazídicos. Si se produjera una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la reinstauración del tratamiento es esencial, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la radiación UVA artificial.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedades renales subyacentes, incluyendo la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan dicho sistema, incluyendo los ARA-II, se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede conducir a infarto de miocardio o accidente cerebro vascular. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin una historia previa de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con estos antecedentes.

Con el uso de medicamentos tiazídicos se ha observado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

El efecto antihipertensivo de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida puede verse potenciado por otros antihipertensivos.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

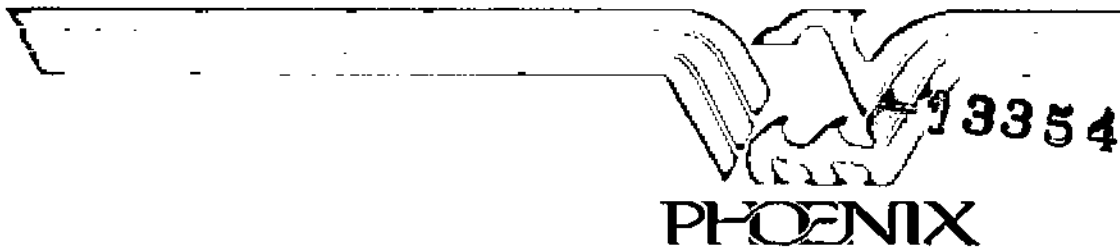
Miopia aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, resultando en miopia aguda transitoria y en un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y suelen producirse en cuestión de horas o semanas luego de iniciado el tratamiento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede producir la pérdida permanente de visión. El tratamiento primario es discontinuar la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Si la presión ocular sigue sin estar controlada puede ser necesario considerar un tratamiento médico o quirúrgico. Los factores de riesgo para el desarrollo del glaucoma de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Deterioro de la función hepática

Los diuréticos tiazídicos deben ser usados con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, dado que las alteraciones mínimas de fluidos y del equilibrio de los electrolitos pueden precipitar el coma hepático.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



Hipotensión sintomática

Se debe advertir al paciente que recibe candesartán cilexetil/hidroclorotiazida que puede presentar mareos, especialmente durante los primeros días de terapia y que dicho síntoma debe ser informado al médico que lo prescribió. Asimismo, se debe informar a los pacientes que en caso de que se produzca un síncope, se debe discontinuar el tratamiento con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, hasta que se haya consultado al médico.

Se debe advertir a todos los pacientes que la ingesta inadecuada de fluidos, la sudoración excesiva, la diarrea o el vómito pueden conducir a una caída excesiva en la presión arterial, con las mismas consecuencias del mareo y posible síncope.

Interacciones medicamentosas

Dado que candesartán no es metabolizado en forma significativa por el sistema citocromo P450, y que a concentraciones terapéuticas no tiene efecto sobre las enzimas del P450, no es de esperarse la interacción con drogas que inhiben o son metabolizadas por estas enzimas.

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

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, con los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo candesartán, puede producir un deterioro de la función renal, hasta una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Monitorear periódicamente la función renal en pacientes que reciben un tratamiento simultáneo de candesartán y AINEs.

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

Litio

Las tiazidas reducen el clearance renal de litio y aumentan el riesgo de toxicidad del mismo. Se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con IECA y con algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Se reportó un aumento en la concentración sérica de litio durante la administración concomitante de éste con candesartán, por lo cual se recomienda el monitoreo cuidadoso de los niveles séricos de litio durante su uso.

Interacciones con Candesartán cilexetil

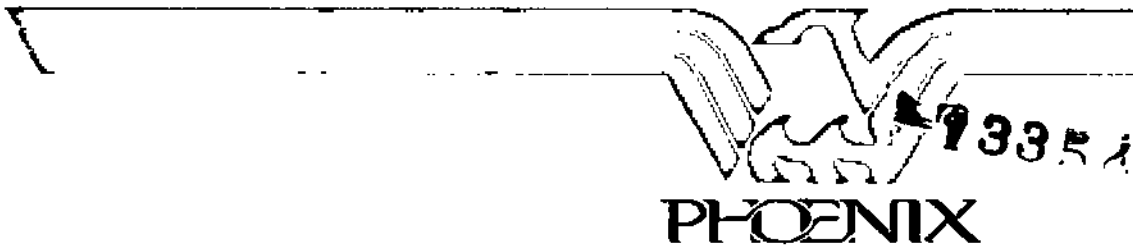
Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA)

El bloqueo dual del SRA con bloqueantes de los receptores de la angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren está asociado con el aumento de los riesgos de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación a la monoterapia. Se debe monitorear de manera estricta la presión arterial, función renal y electrolitos de pacientes utilizando candesartán cilexetil/hidroclorotiazida y otros agentes que afecten el SRA. No administrar aliskiren de forma concomitante con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en pacientes con diabetes. Evitar el uso de aliskiren en conjunto con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal (IFG <60 ml/min).

Hidroclorotiazida

Cuando se las administra de manera concomitante las siguientes drogas pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



Alcohol, barbitúricos o anestésicos: puede agravarse la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (agentes orales e insulina): puede ser necesario el ajuste de la dosis de fármacos antidiabéticos.

Resinas de colestiramina y colestipol: la absorción de hidroclorotiazida está reducida en presencia de resinas de intercambio aniónico. Con sólo una dosis, las resinas de colestiramina o colestipol se unen con la hidroclorotiazida y reducen su absorción desde el tracto gastrointestinal hasta 85 y 43 % respectivamente. Intercalar la dosis de hidroclorotiazida y resinas de intercambio iónico de modo tal que la hidroclorotiazida sea administrada mínimamente 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de resinas.

Corticoesteroides, hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por su sigla en inglés): intensificación de la depleción de electrolitos, particularmente hipocalemia.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): posible descenso en la repuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para eliminar el efecto presor.

Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo, tubocuranina): posible potenciación de la respuesta al relajante muscular.

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los efectos cardiotoxicos potenciales de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda un monitoreo periódico de los niveles de potasio sérico cuando se administra candesartán cilexetil/hidroclorotiazida con este tipo de medicamentos, así como con los siguientes medicamentos, que podrían inducir torsadas de pointes:

- Antiarrítmicos de clase Ia (por ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- Antiarrítmicos de clase III (por ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida),
- Algunos antipsicóticos (por ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol),
- Otros (por ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina iv, halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina iv).

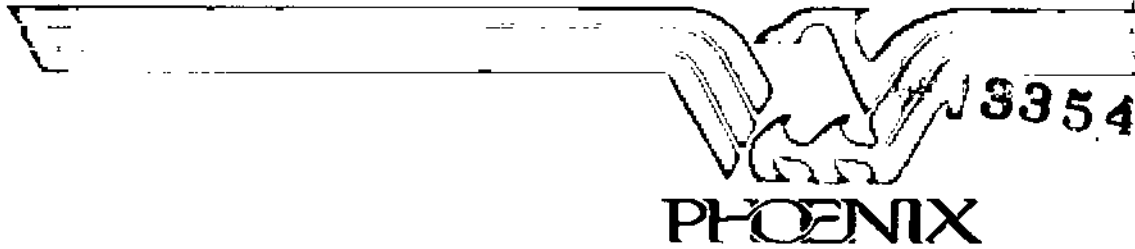
Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una disminución en su excreción. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o Vitamina D, deberán monitorearse las concentraciones de calcio séricas y ajustarse la dosis.

Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido.

Los agentes anticolinérgicos (por ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos (por. ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.



El tratamiento con un diurético tiazídico puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. La metformina debe emplearse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por el posible fallo de la función renal asociado a hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda especialmente con dosis altas de medios de contraste yodados.

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gota.

El tratamiento concomitante con baclofeno, amifostina, antidepresivos tricíclicos o neurolépticos puede producir un aumento del efecto antihipertensivo que a su vez, puede inducir hipotensión.

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

El uso concomitante de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (como la heparina sódica) puede incrementar los niveles séricos de potasio. Se deberán monitorear los niveles de potasio cuando se considere apropiado

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad en los que se hayan administrado candesartán cilexetil en combinación con hidroclorotiazida. No hubo evidencia de carcinogenicidad en un estudio de 104 semanas en el que se administró candesartán cilexetil por vía oral a ratones y ratas en dosis de hasta 100 y 1000 mg/kg/día respectivamente. Las ratas recibieron la droga por cebado, mientras que los ratones lo hicieron por vía de la administración dietaria. Estas dosis (máximas toleradas) de candesartán cilexetil proporcionaron exposiciones sistémicas a candesartán (ABC) que fueron, en ratones, aproximadamente 7 veces y, en ratas, más de 70 veces la exposición en personas a valores de la dosis máxima diaria recomendada (32 mg) en humanos. Estudios de dos años de duración en ratones y ratas establecieron que no hay evidencia de potencial carcinogénico de la hidroclorotiazida en ratones hembras (en dosis de aproximadamente 600 mg/kg/día) o en ratas de ambos sexos (en dosis de aproximadamente 100 mg/kg/día). Sin embargo, se encontró evidencia equívoca de hepatocarcinogenicidad en ratones machos.

Candesartán cilexetil o candesartán (el metabolito activo), en combinación con la hidroclorotiazida, dieron positivo en el ensayo de aberración cromosómica en cultivos *in vitro* de células de pulmón de hámster chino (CHL, por su sigla en inglés) y en el estudio de mutagenicidad de linfoma de ratón. La combinación de candesartán cilexetil / hidroclorotiazida resultó negativa en el test de Ames de mutagenicidad microbiana, en el ensayo de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata, en el de aberraciones cromosómicas en médula de rata y en el de micronúcleos en médula de ratón.

Candesartán y su metabolito dieron positivo para genotoxicidad en el ensayo de aberración cromosómica en cultivos *in vitro* de células de pulmón de hámster chino (CHL). Ninguno de los compuestos resultó positivo en el test de Ames de mutagénesis microbiana o en el ensayo de células *in vitro* de linfoma de ratón. Candesartán (pero no su metabolito) también fue evaluado *in vivo* en el ensayo de micronúcleos en ratón e *in vitro* en el ensayo de mutagenicidad en ovario de

Form. Noelia Claudia Vizz
Directora Técnica / M.F. 1999
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.



ratón chino (CHO, por su sigla en inglés), con resultados negativos en ambos casos. Candesartán cilexetil fue evaluado en el test de Ames, en los ensayos de cultivo *in vitro* de células de linfoma de ratón y el ensayo *in vivo* de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata, y en el test *in vivo* de micronúcleos de ratón, con resultados negativos en todos los casos. Candesartán cilexetil no fue evaluado con el ensayo de aberración cromosómica CHL ni con el de mutagenicidad CHO.

Cuando se estudió la hidroclorotiazida por separado, se obtuvieron resultados positivos en los estudios *in vitro* de intercambio de cromátidas hermanas en ovario de hámster chino (clastogenicidad) y de células de linfoma de ratón (mutagenicidad), y en el ensayo de no disyunción en *Aspergillus nidulans*. La hidroclorotiazida no resultó genotóxica *in vitro* en el test Ames para mutaciones puntuales y en el test de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino, y tampoco *in vivo* en estudios en los que se usaron cromosomas de células germinales de ratón, cromosomas de médula ósea de hámster chino y el gen de rasgo recesivo letal vinculado al sexo en la *Drosophila*.

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con la combinación de candesartán cilexetil e hidroclorotiazida.

La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en los estudios con ratas hembras y machos que habían recibido dosis orales de hasta 300 mg/kg/día (83 veces la dosis máxima diaria en humanos de 32 mg en base al área de superficie corporal). La Hidroclorotiazida no provocó reacciones adversas en la fertilidad de ratas hembras como machos en estudios donde se los expuso, a través de la dieta, a dosis de hasta 100 y 4mg/kg, respectivamente, previo a la concepción y durante la gestación.

Embarazo

Categoría D (segundo y tercer trimestres) del embarazo.

Las pacientes en edad de concebir deben ser advertidas acerca de las consecuencias de la exposición durante el segundo y el tercer trimestre a las drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; también se les debe aclarar que, al parecer, esas consecuencias no son provocadas por una exposición intrauterina a la droga que se haya limitado al primer trimestre. Se les debe requerir que informen de su embarazo a sus médicos tan pronto como sea posible. (Ver también "Advertencias, morbilidad y mortalidad fetal/neonatal")

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 D tan pronto como sea posible.

Trabajo de parto y alumbramiento

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

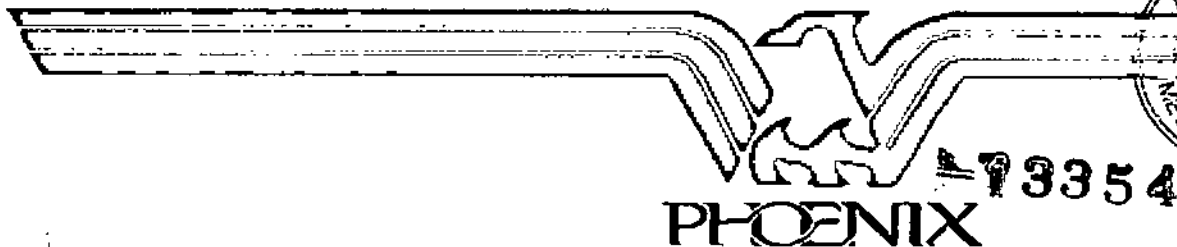
Lactancia

Se desconoce si candesartán se excreta en la leche humana, pero se ha demostrado su presencia en leche de ratas. Las tiazidas pasan a la leche materna. Debido al daño potencial de los efectos adversos sobre los lactantes, se debe tomar una decisión sobre la discontinuación de la lactancia o de la droga, considerando la importancia de la droga en la madre.

Uso en pediatría

Neonatos con historia clínica de exposición in útero a candesartán cilexetil/hidroclorotiazida:

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 medio para revertir la hipotensión y/o para la sustitución de la disfunción renal

No se ha establecido su seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

Reacciones adversas

En estudios clínicos controlados con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida las reacciones adversas fueron leves y transitorias. Los casos de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fueron similares para candesartán cilexetil/hidroclorotiazida (2,3-3,3%) y placebo (2,7-4,3%).

En los ensayos clínicos con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, las reacciones adversas se limitaron a aquellas que han sido notificadas previamente con candesartán cilexetil y/o hidróclorotiazida.

La siguiente tabla refleja las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con candesartán cilexetil. En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán cilexetil se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán cilexetil al menos 1% mayor que la incidencia observada con placebo.

Las frecuencias empleadas en las tablas de la sección 4.8 son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Muy raras	Hiperpotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
Trastornos hepato biliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, Mialgia

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / V.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



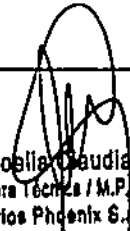
13354

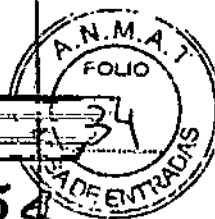
PHOENIX

Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles
--------------------------------	-----------	--

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas notificadas durante la monoterapia con hidroclorotiazida, generalmente con dosis de 25 mg o superiores.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Frecuentes	Hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia)
Trastornos psiquiátricos	Raras	Alteraciones del sueño, depresión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, vértigo
	Raras	Parestesia
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa transitoria
	No conocida	Miopia aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Raras	Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión postural
	Raras	Vasculitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)


 Farm. Noelia Claudia Vizzi
 Co-Directora Técnica / M.P. 19992
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



13354

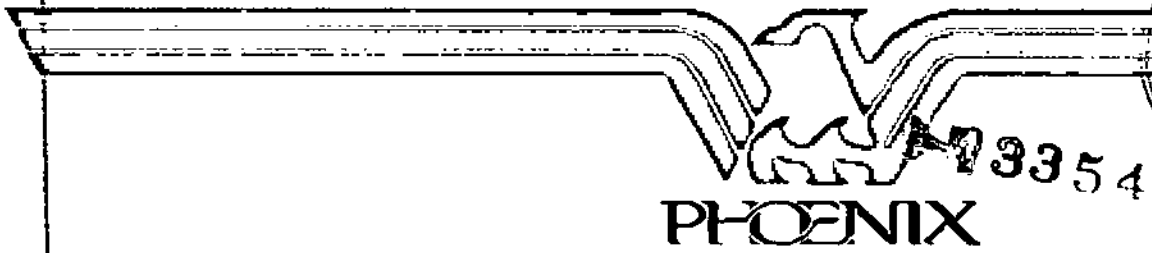
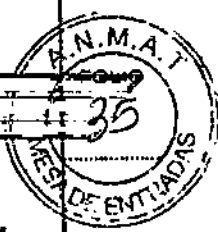
PHOENIX

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Disnea (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Anorexia, pérdida de apetito, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento
	Raras	Pancreatitis
Trastornos hepato biliares	Raras	Ictericia (ictericia colestásica intrahepática)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea, urticaria, reacciones de fotosensibilidad
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica
	No conocida	Lupus eritematoso sistémico Lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Raras	Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Glucosuria
	Raras	Disfunción renal y nefritis Intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Debilidad
	Raras	Fiebre
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incrementos del colesterol y los triglicéridos séricos
	Raras	Incrementos en el nitrógeno uréico en sangre (BUN) y la creatinina sérica

Sobredosificación

No se observó letalidad en los estudios de toxicidad aguda en ratones, ratas y perros, a los que se les administró dosis orales de hasta 2000 mg/kg de candesartán cilexetil. En ratones que recibieron dosis orales únicas del metabolito primario, candesartán, la dosis letal mínima fue mayor a 1000 mg/kg pero menor a 2000 mg/kg.

Farm. Noella Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



La manifestación más probable de sobredosis de candesartán sería hipotensión, mareos y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si el paciente presenta hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento de soporte.

Candesartán no se elimina mediante hemodiálisis. Para la hidroclorotiazida, los signos y síntomas observados más frecuentes son aquellos provocados por una disminución de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y por deshidratación como resultado de una diuresis excesiva. Si también se administró digital, la hipopotasemia puede agudizar arritmias cardiacas.

Tratamiento: en el tratamiento de la sobredosis, se debe tener en cuenta la posibilidad de sobredosis con múltiples drogas, interacciones entre drogas y la alteración en la farmacocinética del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. Alejandro 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 ambiente, hasta 30 °C.

Presentación

Se presenta en envases conteniendo 15, 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de 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° 50.222.
 Directora Técnica: Victoria Martínez - 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".

NCDS v03

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


 Farm. Noelia Claudia Vizzi
 Co-Directora Técnica M.P. 19992
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado esta información antes de usar el medicamento

Composición de DACTEN D

Los principios activos de DACTEN D son candesartán cilexetil e hidroclorotiazida.

Los comprimidos de DACTEN D 8/12,5 mg contienen candesartán cilexetil 8,00 mg e hidroclorotiazida 12,50 mg. Los demás componentes de los comprimidos son: polietilenglicol 4000, lactosa monohidrato, almidón de malz, povidona K-30, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa (L), estereato de magnesio y talco.

Los comprimidos de DACTEN D 16/12,5 mg contienen candesartán cilexetil 16,00 mg e hidroclorotiazida 12,50 mg. Los demás componentes de los comprimidos son: glicolato sódico de almidón, polietilenglicol 6000, lactosa monohidrato, lactosa CD quest, povidona, laurilsulfato de sodio, amarillo laca D&C, N°10, hidroxipropilcelulosa LH 11, talco.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.

Información importante que debe saber sobre DACTEN D

DACTEN D 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 D informe a su médico de forma inmediata.

¿Qué es DACTEN D y para qué se utiliza?

DACTEN D es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión). Contiene dos principios activos: candesartán cilexetil e hidroclorotiazida. Ambos actúan juntos para disminuir la presión arterial.

- El candesartán cilexetil pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas de los receptores de angiotensina II. Actúa de manera que los vasos sanguíneos se dilatan. Esto facilita la disminución de la presión arterial.
- La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos denominados diuréticos. Favorece a que el cuerpo elimine agua y sales como el sodio en la orina. Esto facilita la disminución de la presión arterial.

Su médico puede prescribirle DACTEN D si su presión arterial no ha sido controlada adecuadamente con candesartán cilexetil o hidroclorotiazida por separado.

Antes de usar este medicamento

No tome DACTEN D si:

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



- Es alérgico (hipersensible) al candesartán cilexetil, a la hidroclorotiazida o a cualquiera de los demás componentes de DACTEN D.
- Es alérgico a las sulfonamidas. Si no está seguro de si se encuentra en esta situación, consulte a su médico.
- Tiene más de 3 meses del embarazo. (se recomienda evitar DACTEN D durante los primeros meses del embarazo).
- Tiene alguna enfermedad del riñón grave
- Tiene una enfermedad del hígado grave u obstrucción biliar (problema con la salida de la bilis de la vesícula biliar).
- Presenta niveles bajos persistentes de potasio en sangre.
- Presenta niveles altos persistentes de calcio en sangre.
- Alguna vez ha tenido gota.
- Tiene diabetes o insuficiencia del riñón y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén.

Si no está seguro de si se encuentra en alguna de estas situaciones, consulte a su médico antes de tomar DACTEN D.

Tenga especial cuidado con DACTEN D

Antes de iniciar el tratamiento con DACTEN D, o durante el tratamiento con DACTEN D, informe a su médico si:

- Es diabético
- Tiene problemas cardíacos, del hígado o en los riñones.
- Ha padecido de un trasplante de riñón recientemente.
- Ha experimentado vómitos, los ha tenido con frecuencia últimamente o tiene diarrea.
- Tiene una enfermedad de la glándula adrenal denominada síndrome de Conn (también conocida como hiperaldosteronismo primario).
- Alguna vez ha padecido de una enfermedad llamada lupus eritematoso sistémico (LES).
- Tiene presión arterial baja.
- Ha sufrido alguna vez un ictus.
- Ha experimentado alergias o asma.
- Está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - Un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si padece problemas en los riñones relacionados con diabetes.
 - Aliskirén

Informe a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo). No debe tomar DACTEN D luego del tercer mes del embarazo ya que puede producir daños en el feto. No se recomienda su uso durante el inicio del embarazo.

Puede que su médico le controle el funcionamiento de los riñones, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Si tiene programada una cirugía o anestesia comunique a su médico u odontólogo que está tomando DACTEN D. Aquellas personas que toman DACTEN D y estén sometidas a una intervención quirúrgica mayor o anestesia pueden experimentar baja presión arterial.



DACTEN D puede aumentar la sensibilidad de la piel al sol.

Uso en niños y adolescentes

No hay experiencia con el uso de DACTEN D en niños (menores a 18 años de edad). Por lo tanto, DACTEN D no debe ser administrado en niños.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico y/o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los obtenidos sin receta.

DACTEN D puede interactuar con otros medicamentos causando serios efectos adversos. La acción de estos medicamentos pueden verse afectados por DACTEN D o estos medicamentos pueden modificar el efecto de DACTEN D. Si está utilizando ciertos medicamentos, puede que su médico necesite realizarle análisis de sangre cada cierto tiempo.

En especial, informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Otros medicamentos para disminuir su presión arterial, incluyendo beta-bloqueantes y medicamentos que contienen aliskirén, diazóxido.
- Los llamados inhibidores de la ECA tales como enalapril, captopril, lisinopril o ramipril.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como ibuprofeno, naproxeno, diclofenac, celecoxib o etoricoxib (medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación).
- Ácido acetil salicílico, (si toma más de 3 g al día) (medicamento para aliviar el dolor y la inflamación).
- Suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio (medicamentos para aumentar los niveles de potasio en sangre).
- Suplementos de calcio o vitamina D.
- Medicamentos para reducir el colesterol, tales como colestipol o colestiramina.
- Medicamentos para la diabetes (comprimidos o insulina).
- Medicamentos para controlar el ritmo cardíaco (agentes antiarrítmicos) tales como digoxina y beta-bloqueantes.
- Medicamentos que puedan estar afectados por los niveles de potasio en sangre, como algunos medicamentos antipsicóticos.
- Heparina (un medicamento para aumentar la fluidez de la sangre).
- Diuréticos (medicamentos para favorecer la eliminación de orina).
- Laxantes.
- Penicilina (antibiótico).
- Amfotericina (para el tratamiento de infecciones producidas por hongos).
- Lítio (un medicamento para problemas de salud mental).
- Esteroides tal como prednisona.
- Hormona pituitaria (ACTH).
- Medicamentos para el tratamiento del cáncer.
- Amantadina (para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o para infecciones producidas por virus).
- Barbitúricos (un tipo de sedante, también utilizado para tratar la epilepsia).
- Carbenoxolona (para el tratamiento enfermedades esofágicas o úlceras orales).
- Agentes anticolinérgicos tales como atropina y biperideno.
- Ciclosporina, un medicamento utilizado para los trasplantes de órganos, para evitar el rechazo del órgano.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



- Otros medicamentos que puedan conducir a un aumento del efecto antihipertensivo tales como baclofeno (un medicamento para el alivio de los espasmos), amifostina (utilizado en el tratamiento del cáncer) y algunos medicamentos antipsicóticos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Informe a su médico si está embarazada (o si sospecha que puede estarlo). Su médico le puede recomendar dejar de tomar DACTEN D antes de quedar embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le recomendará utilizar otro medicamento como alternativa a DACTEN D. No se recomienda utilizar DACTEN D al inicio del embarazo, y no debe tomarlo a partir de los 3 meses del embarazo ya que puede causar daños graves al feto en desarrollo.

Lactancia

Informe a su médico si está en período de lactancia o planea estarlo. No se recomienda el uso de DACTEN D durante la lactancia materna, y su médico elegirá otro tratamiento para usted si decide continuar con la lactancia.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducir y operar maquinarias

DACTEN D puede causar sensación de mareo o cansancio. No conduzca, opere maquinaria o haga actividades peligrosas si experimenta los efectos mencionados.

Información importante sobre los ingredientes de DACTEN D

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Uso en atletas: este medicamento contiene hidroclorotiazida que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Uso apropiado del medicamento

Siga exactamente las instrucciones de administración de DACTEN D indicadas por su médico.

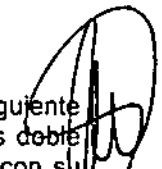
Consulte a su médico si tiene dudas.

- Como referencia la dosis habitual es un comprimido con un vaso con agua, una vez al día.
- No cambie ni interrumpa el tratamiento con DACTEN D antes de consultar con su médico, incluso si se siente mejor.
- DACTEN D se puede tomar con o sin alimentos. Debe ser ingerido ~~una vez por día~~, de preferencia siempre a la misma hora.
- Cuando se le prescriba DACTEN D, consulte a su médico antes de tomar alcohol. El alcohol puede provocar desmayos o mareos.

Si ha tomado más DACTEN D del prescrito por su médico, póngase en contacto inmediatamente con su médico, centro local de control de intoxicaciones o diríjase a la sala de emergencias más cercana.

Si olvidó tomar DACTEN D

Si olvidó tomar DACTEN D tome la dosis en cuanto lo recuerde. Si es casi 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.


Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



Si interrumpe el tratamiento con DACTEN D

Si deja de tomar DACTEN D, su presión arterial podría aumentar otra vez. Por lo tanto, no deje de tomar DACTEN D antes de consultar a su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

Efectos Adversos

Al igual que todos los medicamentos, DACTEN D puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan. Es importante que conozca cuáles podrían ser estos efectos adversos. Algunos de los efectos adversos de DACTEN D son debidos al candesartán cilexetil y otros son debidos a la hidroclorotiazida.

Deje de tomar DACTEN D y vaya al médico inmediatamente si tiene alguna de las siguientes reacciones alérgicas:

- dificultades para respirar, con o sin hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta.
- hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta, que pueden causar dificultades para tragar.
- picazón grave de la piel (con erupción en la piel).

DACTEN D puede producir una disminución de los glóbulos blancos. Su resistencia a las infecciones puede disminuir y puede que se note cansado, tenga una infección o fiebre. Si esto ocurre, informe a su médico. Es posible que su médico le realice análisis de sangre cada cierto tiempo para comprobar que DACTEN D no esté teniendo efecto sobre la sangre (agranulocitosis).

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

- Cambios en los resultados de los análisis de sangre:
 - Una reducción en los niveles de sodio en sangre. Si es grave puede que se encuentre débil, falta de energía o experimente calambres musculares.
 - Un aumento o reducción en los niveles de potasio en sangre, especialmente si ya presenta problemas renales o insuficiencia del corazón. Si esta situación es grave puede que experimente cansancio, debilidad, ritmo cardíaco irregular u hormigueos.
 - Un aumento en los niveles de colesterol, glucosa o ácido úrico en sangre.
- Presencia de glucosa en orina
- Sensación de mareo o debilidad
- Dolor de cabeza.
- Infección respiratoria.

Poco frecuentes (afecta a menos de 1 de cada 100 pacientes)

- Presión arterial baja. Esto puede provocarle mareos o desmayos.
- Pérdida de apetito, diarrea, constipación, irritación estomacal.
- Erupción en la piel, urticaria, reacción en la piel provocada por una sensibilidad a la luz del sol.

Raros (afecta a menos de 1 de cada 1.000 pacientes)

- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos). Si esto ocurre, contacte con su médico inmediatamente.
- Efectos sobre el funcionamiento de sus riñones, especialmente si ya presenta problemas en los riñones o insuficiencia del corazón.
- Dificultad para dormir, depresión o inquietud.

Farm. Noelia C. Guadía Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



- Cosquilleo o pinchazos en brazos y piernas.
- Visión borrosa durante un corto espacio de tiempo.
- Ritmo cardíaco anormal.
- Dificultades para respirar (incluyendo inflamación pulmonar y líquido en los pulmones).
- Temperatura alta (fiebre).
- Inflamación del páncreas. Esto provoca un dolor de estómago de moderado a grave.
- Calambres musculares.
- Daños en los vasos sanguíneos que producen puntos rojos o morados en la piel.
- Una disminución de los glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Puede que experimente cansancio, o tenga una infección, fiebre o le aparezcan hematomas fácilmente.
- Reacción en la piel grave que se desarrolla rápidamente provocando ampollas y descamación de la piel y posiblemente úlceras en la boca.

Muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

- Hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta.
- Picazón.
- Dolor de espalda, dolor en las articulaciones y músculos.
- Cambios en el funcionamiento del hígado, incluyendo inflamación del hígado (hepatitis). Puede que se sienta cansado, tenga una coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos y tenga síntomas de gripe.
- Tos.
- Náuseas.

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Miopía repentina.
- Dolor repentino en el ojo (glaucoma agudo de ángulo cerrado).
- Lupus eritematoso sistémico y cutáneo (condición alérgica que causa fiebre, dolor en las articulaciones, erupciones en la piel que pueden incluir enrojecimiento, ampollas, exfoliación y bultos).

Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, hasta 30°C.

Presentación

DACTEN D se presenta en envases conteniendo 15, 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de 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°: 50.222

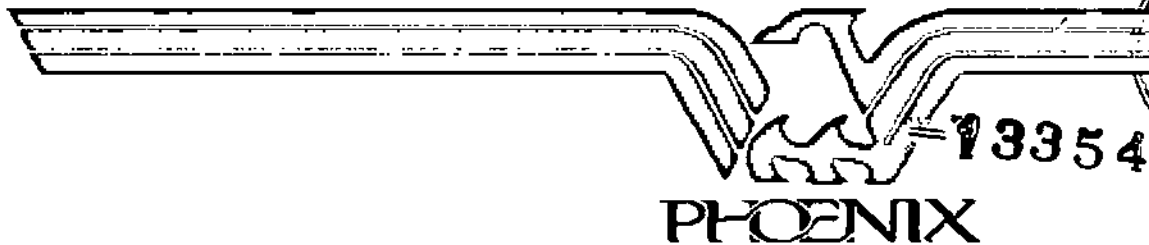
Directora Técnica: Victoria Martínez - Farmacéutica.

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. Noelle Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.F. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

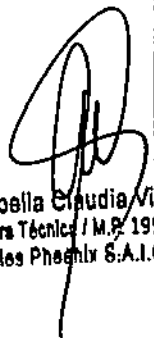


"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

"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".

NCDS v03

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


Farm. Noelia Claudia Vizzi
Co-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.