



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1874**

BUENOS AIRES, 16 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001003-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DACTEN / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 8mg – 16mg – 32mg, aprobada por Certificado N° 47.699.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1874**

Que a fojas 123 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 DACTEN / CANDESARTAN CILEXETIL, aprobada por Certificado N° 47.699 y Disposición N° 0981/99, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 17 a 27, 28 a 38 y 39 a 49.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0981/99 los prospectos autorizados por las fojas 17 a 27, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1874

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.699 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - 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° 1-0047-0000-001003-11-1

DISPOSICION N° 1874

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.874**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.699 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DACTEN / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 8mg – 16mg – 32mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0981/99.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0981/99.-	Prospectos de fs. 17 a 27, 28 a 38 y 39 a 49, corresponde desglosar de fs. 17 a 27.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 47.699 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....16 MAR 2011....., del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-001003-11-1

DISPOSICIÓN N° **1874**

js

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

ORIGINAL

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

DACTEN 8/16/32 mg
CANDESARTÁN CILEXETIL
 Comprimidos

Industria Argentina
 Venta bajo receta

FórmulaCada comprimido de **DACTEN 8 mg** contiene:

Candesartán cilexetil 8,00 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 28,46 mg; polietilenglicol 6000 5,00 mg; glicolato sódico de almidón 3,00 mg; lactosa 25,00 mg; povidona K-17 11,61 mg; laurilsulfato de sodio 3,00 mg; amarillo oca 17% 0,08 mg; hidroxipropilcelulosa 41,87 mg; talco 4,00 mg.

Cada comprimido de **DACTEN 16 mg** contiene:

Candesartán cilexetil 16,00 mg.

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

Cada comprimido de **DACTEN 32 mg** contiene:

Candesartán cilexetil 32,00 mg.

Excipientes: Glicolato sódico de almidón 12,00 mg; lactosa 100,00 mg; povidona K-17 46,00 mg; laurilsulfato de sodio 12,00 mg; hidroxipropilcelulosa 68,00 mg; talco 10,00 mg.

Acción terapéutica

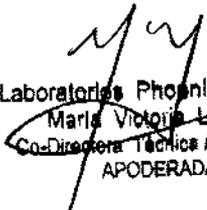
Antihipertensivo. Antagonista de la Angiotensina II.

Código ATC: C09CA06

Indicaciones***Hipertensión arterial***

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

Insuficiencia cardíacaDACTEN está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clase II-IV de la NYHA –New York Heart Association-) en adultos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 40\%$) con el objeto de reducir las hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca y las muertes de causa cardiovascular. DACTEN posee efectos aditivos en estos puntos cuando es utilizado conjuntamente con un IECA (Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina)



 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Propiedades farmacológicas**Acción farmacológica**

El candesartán cilexetil es una prodroga, la cual es hidrolizada a candesartán durante su absorción en el tracto gastrointestinal. El candesartán es un antagonista selectivo de los receptores AT₁ de la angiotensina II.

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA kininasa II). La angiotensina II es el principal agente presor del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con efectos que incluyen: vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca, y reabsorción renal de sodio. El candesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II al receptor AT₁ presente en muchos tejidos humanos, como por ejemplo el músculo liso y glándulas suprarrenales. Por ende, su acción es independiente de las vías de síntesis de la angiotensina II.

Existe también un receptor AT₂ presente en muchos tejidos, pero hasta el momento no se conoce que el mismo se encuentre asociado con la homeostasis cardiovascular. El candesartán tiene una afinidad superior (>10000 veces) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂.

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

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

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

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

Hipertensión

En estudios de dosis múltiple realizados en pacientes adultos hipertensos, no se observaron cambios clínicamente significativos en la función metabólica, incluyendo los niveles de colesterol plasmático total, triglicéridos, glucosa o ácido úrico.

Insuficiencia cardíaca

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

ORIGINAL

PHOENIX

Farmacocinética**Absorción**

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

Distribución

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

Metabolismo y excreción

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

Características en grupos especiales de pacientes**Adultos**

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

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

Niños

En niños de 1 a 17 años de edad, las concentraciones plasmáticas son al menos 10 veces superiores en el pico plasmático (4 horas) que luego de 24 horas de la administración de una única dosis.

Los niños mayores de 6 años poseen una exposición similar a la de los adultos al administrar las mismas dosis.

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

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

Ancianos

Se ha estudiado la farmacocinética de candesartán en pacientes mayores de 65 años de edad (ancianos) y en ambos sexos. La concentración plasmática de candesartán fue superior en ancianos

ORIGINAL

PHOENIX

(Aproximadamente: C_{max} 50% superior y AUC 80% superior) en comparación con sujetos más jóvenes a los que se les administra la misma dosis. La farmacocinética de candesartán en ancianos fue lineal, y candesartán y su metabolito inactivo no se acumularon en el suero de estos pacientes luego de dosis diarias repetidas. No se requiere un ajuste de dosis inicial.

Insuficiencia renal

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal, la concentración plasmática de candesartán se encontró elevada. Luego de dosis repetidas, en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) el AUC y la C_{max} fueron del doble comparado con pacientes con función renal normal. La farmacocinética de candesartán en pacientes hipertensos a los que se les realiza hemodiálisis es similar a la observada en pacientes hipertensos con insuficiencia renal severa. El candesartán no puede ser removido por hemodiálisis. No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, el AUC_{0-72hs} fue 36% y 65% superior y la C_{max} fue un 15% y un 55% superior en la insuficiencia renal leve y moderada respectivamente.

La farmacocinética de candesartán no se ha determinado en niños con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de candesartán luego de una única dosis de 16 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada fue comparada con la de voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) se observó un incremento del 30% en el AUC mientras que en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) el incremento fue del 145%. Con respecto al C_{max} , el incremento fue del 65% en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 73% en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se estudió la farmacocinética de candesartán cilexetil en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática moderada, se debe considerar iniciar el tratamiento con dosis bajas de candesartán.

Insuficiencia cardíaca

La farmacocinética de candesartán luego de administrar 4, 8 y 16 mg fue lineal en pacientes con insuficiencia cardíaca (Clases II y III de la NYHA). Luego de dosis repetidas, el AUC observada en estos pacientes fue de aproximadamente el doble de la observada en pacientes sanos y más jóvenes. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca es similar a la observada en voluntarios sanos mayores.

Posología y- modo de administración

Hipertensión en adultos

Se debe individualizar la dosis para cada paciente. La respuesta de la presión sanguínea al medicamento es dosis dependiente dentro del rango de dosis de 2 a 32 mg de candesartán cilexetil. Cuando DACTEN es utilizado en monoterapia en pacientes no deplecionados de volumen, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 16 mg una vez al día. DACTEN puede ser administrado una o dos veces al día, alcanzando dosis diarias totales de 8 a 32 mg de candesartán cilexetil. Dosis superiores no parecen tener un efecto mayor, y existe muy poca experiencia con el uso de las mismas.

La mayor parte del efecto antihipertensivo aparece dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento, y la máxima disminución de la presión sanguínea se obtiene generalmente dentro de las 4 a 6 semanas de tratamiento.

No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes ancianos ni en pacientes con función renal o hepática levemente disminuida. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe

ORIGINAL

PHOENIX

considerar iniciar el tratamiento con dosis menores. Se debe iniciar el tratamiento bajo estricta supervisión médica en el caso de pacientes con posible depleción del volumen intravascular (por ejemplo pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con disminución de la función renal), y se debe considerar administrar dosis menores a los mismos.

DACTEN puede ser administrado con o sin alimentos.

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

Hipertensión en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad)

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

Niños entre 6 y 17 años de edad

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

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

No se han estudiado dosis superiores a 32 mg en niños de 6 a 17 años de edad.

El efecto antihipertensivo se presenta generalmente dentro de las dos semanas de iniciado el tratamiento, alcanzando el máximo efecto a las 4 semanas.

No se debe administrar DACTEN a niños menores de 1 año de edad.

Los pacientes pediátricos que posean una tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73 m² no deben recibir candesartán cilexetil dado que el mismo no fue estudiado en esta población.

Insuficiencia cardíaca en adultos

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

Contraindicaciones

DACTEN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

Advertencias

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidades e inclusive la muerte a fetos y neonatos cuando son administrados a mujeres embarazadas. Durante la experiencia de comercialización de candesartán cilexetil se han identificado reportes de toxicidad fetal y neonatal en bebés nacidos de madres tratadas con el mencionado medicamento durante el embarazo. Se debe discontinuar el tratamiento con candesartán cilexetil tan pronto como se detecte un embarazo.

El uso de medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado con injurias fetales y neonatales, incluyendo hipotensión, hipoplasia neonatal del cráneo, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible, y muerte. Asimismo, se han reportado casos de oligohidramnios, presumiblemente debido a la

ORIGINAL

PHOENIX

disminución de la función renal fetal; el oligohidramnio en este contexto se ha asociado con contracturas de los miembros fetales, deformaciones craneofaciales, y desarrollo pulmonar hipoplásico. Se han reportado también casos de prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino y persistencia del ducto arterioso. Sin embargo, no está claro si estos eventos se debieron a la exposición al medicamento.

Estos efectos adversos no parecen relacionarse con la exposición intrauterina al medicamento cuando la misma se limita sólo al primer trimestre. Se debe informar esto a aquellas madres cuyos embriones y fetos fueron expuestos a un antagonista del receptor de la angiotensina II solo durante el primer trimestre. Sin embargo, cuando las pacientes se embarazan, los médicos deben discontinuar el uso de DACTEN tan pronto como sea posible.

En raras ocasiones (probablemente en menos de 1/1000 embarazos) no se puede encontrar una alternativa a los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. En estos raros casos, se debe advertir a las madres de los potenciales riesgos para sus fetos, y se deben realizar ecografías seriadas para evaluar el medio intra-amniótico.

En caso de observar oligohidramnios, se debe suspender el tratamiento con DACTEN, a menos que sea considerado esencial para salvar la vida de la madre. Puede ser apropiado realizar una prueba de estrés a las contracciones, una prueba sin estrés o un perfil biofísico dependiendo de la semana de gestación. Sin embargo, los pacientes y los médicos deben estar advertidos de que el oligohidramnio puede no aparecer hasta que el feto tenga un daño irreversible.

Los niños con historia de exposición intrauterina a un antagonista de los receptores de angiotensina II deben ser supervisados estrictamente en busca de hipotensión, oliguria e hiperkalemia. En caso de que aparezca oliguria, se debe prestar especial atención en mantener la presión sanguínea y la perfusión renal. Se pueden requerir transfusiones o diálisis como medio de revertir la hipotensión o sustituir una función renal alterada.

Morbilidad en niños

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

Hipotensión

En pacientes adultos o pediátricos con un sistema renina-angiotensina activado, como por ejemplo pacientes deplecionados de sal o volumen (por ejemplo aquellos tratados con diuréticos), puede ocurrir una hipotensión sintomática. Estas condiciones deben ser corregidas antes de administrar DACTEN, o el tratamiento debe ser iniciado bajo estricto control médico.

En caso de que aparezca hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, en caso de ser necesario, se debe administrar una infusión intravenosa salina normal. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para el tratamiento, el cual generalmente puede continuar sin dificultades una vez que se establece la presión sanguínea.

Se debe tener cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca. Aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca que inician el tratamiento con candesartán cilexetil frecuentemente presentan alguna reducción en su presión arterial. En pacientes con hipotensión sintomática se puede requerir una disminución temporal de la dosis de DACTEN, el diurético o ambos medicamentos, y reponer el volumen.

Se recomienda monitorear la presión sanguínea durante la titulación de la dosis y de ahí en más, periódicamente.

Cirugía mayor y anestesia

Puede aparecer hipotensión durante cirugías mayores y durante la anestesia en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido al bloqueo del sistema renina-

ORIGINAL

PHOENIX

angiotensina. Muy raramente, la severidad de la hipotensión puede requerir el uso de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

Deterioro de la función hepática

Basado en la información farmacocinética, la cual demuestra incrementos significativos en el AUC y C_{max} de candesartán en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe considerar iniciar el tratamiento con dosis más bajas en este grupo de pacientes.

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se pueden anticipar cambios en la función renal de pacientes tratados con DACTEN. En aquellos pacientes en los que su función renal pueda depender de la actividad del SRAA (por ejemplo pacientes con insuficiencia cardíaca severa), el tratamiento con IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

En estudios realizados con IECA en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han reportado incrementos en la creatinina sérica o en el nitrógeno ureico (BUN, por sus siglas en inglés). No se han realizado estudios a largo plazo con el uso de candesartán cilexetil en pacientes con estenosis de la arteria renal uni o bilateral. Sin embargo, se pueden esperar resultados similares. En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán cilexetil, pueden ocurrir incrementos en la creatinina sérica. En estos casos se puede requerir discontinuar el diurético, el tratamiento con candesartán y una repleción de volumen.

No se ha estudiado el uso de candesartán cilexetil en niños con una tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1.73 m².

Hiperkalemia

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con candesartán cilexetil, puede ocurrir hiperkalemia, especialmente cuando es administrado con IECAs y diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona.

Precauciones

Interacciones medicamentosas

En estudios realizados con candesartán cilexetil no se han reportado interacciones medicamentosas significativas al administrar a voluntarios sanos otros medicamentos como gliburida, nifedipina, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida y anticonceptivos orales, o al administrar enalapril a pacientes con insuficiencia cardíaca (Clases II y III de la NYHA). Debido a que candesartán no es metabolizado en forma significativa por el citocromo P450 y que a dosis terapéuticas no tiene efectos sobre las enzimas P450, no se esperan interacciones con drogas que inhiban o que sean metabolizadas por esas enzimas.

Litio

Se han reportado incrementos reversibles en las concentraciones del litio y toxicidad durante el tratamiento concomitante con litio y IECAs, y con algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles plasmáticos de litio durante el uso concomitante con candesartán.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se observó evidencia de carcinogénesis cuando candesartán cilexetil se administró por vía oral a ratones y ratas durante 104 semanas en dosis de hasta 100 a 1000 mg/kg./día respectivamente. Con estas dosis de candesartán cilexetil se obtuvieron exposiciones sistémicas que resultaron, en

ORIGINAL

PHOENIX

ratones aproximadamente 7 veces y en ratas más de 70 veces superiores a la exposición en seres humanos que recibían la máxima dosis recomendada (32 mg).

En estudios *in vitro*, candesartán cilexetil no mostró poseer características mutagénicas. Sin embargo, el candesartán y su metabolito O-desetil mostraron resultados positivos en el ensayo de genotoxicidad realizado *in vitro* en cromosomas aberrantes de pulmón de hámster Chino.

No se vio afectada ni la fertilidad ni el rendimiento reproductivo en estudios realizados en ratas femeninas y masculinas a las que se les administraron dosis orales de hasta 300 mg/kg./día (83 veces la dosis máxima diaria humana).

Embarazo

Categoría C (primer trimestre) y categoría D (segundo y tercer trimestre).

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

Trabajo de parto y alumbramiento

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

Lactancia

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

Uso en pediatría

El efecto antihipertensivo de candesartán fue evaluado en niños hipertensos entre 1 y 17 años de edad en estudios clínicos aleatorizados, doble ciego. Asimismo, la farmacocinética de candesartán cilexetil fue evaluada en pacientes de 1 a 17 años de edad (Ver *Farmacocinética*).

El sistema renina-angiotensina juega un rol crítico en el desarrollo renal. El bloqueo del mismo ha mostrado producir un desarrollo renal anormal en ratones muy jóvenes. Los niños menores de 1 año no deben recibir candesartán cilexetil. El administrar un medicamento que actúe directamente sobre el sistema renina-angiotensina puede alterar el desarrollo renal normal.

Uso en ancianos

Hipertensión arterial

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

Insuficiencia cardíaca

En estudios realizados con candesartán cilexetil, se observó una mayor incidencia de discontinuación de la terapia debida a eventos adversos en la población mayor de 75 años versus la población menor de 75 años. Los eventos adversos que más frecuentemente llevaron a la discontinuación fueron: función renal anormal, hipotensión e hiperkalemia. Se debe considerar que algunos individuos mayores con insuficiencia cardíaca puedan presentar una mayor sensibilidad al tratamiento, a la vez

ORIGINAL

PHOENIX

que se debe monitorear la creatinina plasmática, el potasio y la presión sanguínea en estos pacientes durante el período de titulación de dosis y periódicamente a partir de dicho momento.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal.

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

Reacciones adversas

En general, el tratamiento con candesartán cilexetil fue bien tolerado en estudios clínicos realizados en más de 3600 pacientes/sujetos. La incidencia general de eventos adversos fue similar tanto en el grupo tratado con candesartán cilexetil como en el grupo tratado con placebo.

Las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento con candesartán cilexetil fueron cefaleas y mareos.

Los siguientes eventos adversos se observaron al menos en el 1% de los pacientes tratados con candesartán cilexetil con una frecuencia mayor que en el grupo placebo: dolor de espalda, mareos, infecciones del tracto respiratorio superior, faringitis y rinitis.

Los siguientes eventos adversos se observaron al menos en el 1% de los pacientes tratados con candesartán cilexetil, con una frecuencia similar a la observada en el grupo placebo: fatiga, edema periférico, dolor torácico, cefalea, bronquitis, tos, sinusitis, náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómitos, artralgia, albuminuria.

Se han reportado los siguientes eventos adversos potencialmente importantes con una incidencia de 0,5% o superior. Hasta el momento no se pudo determinar si los mismos se encuentran relacionados con el uso de candesartán cilexetil.

Cuerpo en general: astenia, fiebre.

Sistema Nervioso Central y Periférico: parestesias, vértigo.

Desórdenes del sistema gastrointestinal: dispepsia, gastroenteritis.

Desórdenes del ritmo y la frecuencia cardíaca: taquicardia, palpitaciones.

Desórdenes metabólicos y nutricionales: incremento de la creatina fosfoquinasa (CPK), hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia.

Desórdenes del sistema musculoesquelético: mialgias.

Desórdenes de la hemostasia: epistaxis.

Desórdenes psiquiátricos: ansiedad, depresión, somnolencia.

Desórdenes del sistema respiratorio: disnea.

Desórdenes de la piel y anexos: rash, incremento de la sudoración.

Desórdenes del sistema urinario: hematuria.

Otros eventos reportados con menor frecuencia incluyeron: angor pectoris, infarto de miocardio y angioedema.

Los eventos adversos se presentaron con la misma frecuencia independientemente del sexo, edad o etnia del paciente.

Hipertensión pediátrica:

En estudios clínicos se han reportado casos de empeoramiento de la patología renal en niños tratados con candesartán cilexetil. No se pudo excluir una asociación entre el uso de candesartán y una exacerbación de la condición subyacente.

Insuficiencia cardíaca:

El perfil de eventos adversos observado en estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia tratados con candesartán cilexetil fue consistente con la farmacología del medicamento y con el estado de salud de los pacientes.

ORIGINAL

PHOENIX

Durante la comercialización de candesartán cilexetil se han reportado las siguientes reacciones adversas

Digestivas: función hepática anormal y hepatitis.

Hematológicas: neutropenia, leucopenia, y agranulocitosis.

Desordenes metabólicos y nutricionales: hiperkalemia, hiponatremia.

Renales: insuficiencia renal, falla renal.

Desordenes de piel y anexos: prurito y urticaria.

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

Hallazgos en resultados de exámenes de laboratorio

En estudios clínicos, raramente los cambios clínicos relevantes en parámetros de laboratorio se asociaron con el uso de candesartán cilexetil.

Creatinina, BUN: Se han observado infrecuentemente incrementos menores en el BUN y en la creatinina plasmática.

Hiperuricemia: Se han detectado raros casos de hiperuricemia.

Hemoglobina y hematocrito: Se han detectado pequeñas disminuciones en los valores de hemoglobina y hematocrito en pacientes tratados con candesartán cilexetil en monoterapia, los cuales raramente tuvieron relevancia clínica.

Potasio: Se han observado pequeños incrementos del potasio en pacientes tratados con candesartán cilexetil, los cuales en raras ocasiones tuvieron importancia clínica.

Función hepática: Infrecuentemente se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina plasmática.

Sobredosificación

No se han observado casos letales en los estudios de toxicidad aguda realizados en ratones, ratas y perros a los cuales se les administró una dosis oral de hasta 200 mg/kg de candesartán cilexetil. En ratones a los cuales se les administró una dosis oral del metabolito primario, candesartán, la dosis letal mínima fue superior a 1000 mg/kg. pero menor a 2000 mg/kg-

Las manifestaciones potenciales de una sobredosis de candesartán cilexetil serían hipotensión, mareos y taquicardia. Puede presentarse bradicardia como consecuencia de una estimulación parasimpática (vagal). En caso de presentarse una hipotensión sintomática, se debe instituir un tratamiento de soporte.

El candesartán no puede ser removido por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. A Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

Conservar a temperatura menor de 30° C.

Presentación:

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

1874



ORIGINAL

PHOENIX

DACTEN 32 mg: Envases con 14, 15, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.699

Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. De Buenos Aires

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

Fecha de última revisión: .../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA