



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2569

BUENOS AIRES, 04 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004854-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ATACAND / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 4 mg - 8 mg - 16 mg - 32 mg; aprobada por Certificado N° 46.639.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2569

Que a fojas 407 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 ATACAND / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 4 mg – 8 mg – 16 mg – 32 mg, aprobada por Certificado N° 46.639 y Disposición N° 6048/97, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 73 a 111.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6048/97 los prospectos autorizados por las fojas 73 a 85, 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



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2569

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.639 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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004854-12-2

DISPOSICION N° **2569**

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

js



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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°.....**2569**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.639 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ATACAND / CANDESARTAN CILEXETIL,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 4 mg - 8 mg - 16 mg - 32 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6048/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010474-97-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3967/08.-	Prospectos de fs. 73 a 111, corresponde desglosar de fs. 73 a 85.-

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



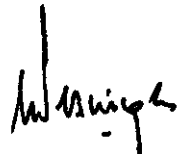
"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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 ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.639 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....04 MAY 2012.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-004854-12-2

DISPOSICIÓN N° **2569**


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

js



PROYECTO DE PROSPECTO**ATACAND®
CANDESARTAN CILEXETIL
Comprimidos**

Industria Sueca

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN*Cada comprimido de ATACAND® 4 mg contiene:*

Candesartan cilexetil 4 mg; Excipientes: Carmelosa cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Macrogol c.s.

Cada comprimido de ATACAND® 8 mg contiene:

Candesartan cilexetil 8 mg; Excipientes: Carmelosa cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Oxido de hierro marrón rojizo E 172; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Macrogol c.s.

Cada comprimido de ATACAND® 16 mg contiene:

Candesartan cilexetil 16 mg; Excipientes: Carmelosa cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Oxido de hierro marrón rojizo E 172; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Macrogol c.s.

Cada comprimido de ATACAND® 32 mg contiene:

Candesartan cilexetil 32 mg; Excipientes: Carmelosa cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Oxido de hierro marrón rojizo E 172; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Macrogol c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: C09C A06

Antagonista de la Angiotensina II.

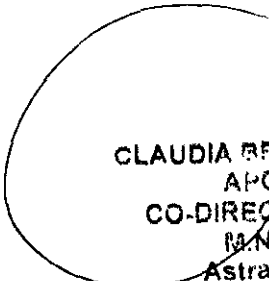

INDICACIONES**ATACAND®** está indicado para:

- Hipertensión esencial en adultos
- Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$) como terapia adyuvante a los inhibidores de la ECA o cuando estos no se toleran (ver Propiedades Farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un papel significativo en la fisiopatología de la hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares. Tiene también un rol importante en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de la sal y del agua y la estimulación del crecimiento de la célula, son mediados vía el receptor tipo 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil es una pro-droga adecuada para uso oral. Se convierte rápidamente en la sustancia activa, candesartan, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal.



CLAUDIA BRINDO MAGNASCO
APOSTRADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



Candesartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores (AT₁), con fuerte afinidad y una disociación lenta del receptor. No tiene actividad agonista.

Candesartan no inhibe la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), que convierte la angiotensina I a angiotensina II y degrada la bradiquinina. No tiene efecto sobre la ECA ni potencia a la bradiquinina o a la sustancia P. En estudios clínicos controlados que compararon **ATACAND**[®] con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en pacientes que recibieron **ATACAND**[®]. Candesartan no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT₁) da como resultado un aumento en plasma, en relación con la dosis, de los niveles de renina, de los niveles de angiotensina I y angiotensina II, y una disminución de la concentración de aldosterona.

Hipertensión

En hipertensión **ATACAND**[®] causa una reducción prolongada, de la presión arterial, dependiente de la dosis. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin aumento reflejo de la frecuencia cardiaca. No se han observado signos de hipotensión seria o exagerada por administración de la primera dosis o efecto de rebote después de la suspensión del tratamiento.

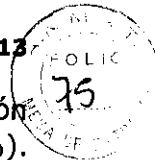
Después de la administración de una dosis única de **ATACAND**[®], el comienzo del efecto antihipertensivo generalmente se produce dentro de las dos horas. Con tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión sanguínea con cualquiera de las dosis, se alcanza generalmente dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. De acuerdo con un meta análisis, el efecto adicional promedio de un incremento de la dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día fue pequeño. Si se tiene en cuenta la variabilidad entre los individuos, en algunos pacientes podría esperarse un efecto superior al promedio. Una dosis diaria de **ATACAND**[®] produce una reducción de la presión sanguínea efectiva y suave durante 24 horas con una pequeña diferencia entre los efectos máximos y mínimos durante el intervalo de dosis. Cuando **ATACAND**[®] se utiliza junto con hidroclorotiazida, la reducción en la presión arterial es aditiva. Se ha comparado el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartán y losartán en dos estudios aleatorizados, doble ciego, en un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con candesartán cilexetilo 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con losartán potásico 100 mg una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/p<0,0001). Cuando el candesartán cilexetilo se utiliza junto con hidroclorotiazida, la reducción en la presión sanguínea es aditiva. También se observa un incremento del efecto antihipertensivo cuando el candesartán cilexetilo se combina con amlodipino o felodipino.

Los productos medicinales que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un efecto antihipertensivo menos acentuado en pacientes de raza negra (generalmente una población con bajos niveles de renina) que en los pacientes de otras razas. Este es también el caso para candesartan.

En un ensayo clínico abierto en 5.156 pacientes con hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (14,4/10,3 mmHg frente a 19,0/12,7 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

ATACAND[®] aumenta el flujo sanguíneo renal y no tiene efecto ni aumenta la tasa de filtración glomerular mientras que disminuye la resistencia vascular renal y la fracción de filtración. En un estudio clínico de 3 meses de duración llevado a cabo en pacientes hipertensos con diabetes mellitus de tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento

CLAUDIA BRINDO MAGNASCO
APOYADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



antihipertensivo con **ATACAND**[®] redujo la excreción urinaria de albúmina (relación albúmina/ creatinina, media 30% intervalo de confianza del 95% 15-42%). Actualmente, no existen datos sobre el efecto de **ATACAND**[®] en la progresión a la nefropatía diabética.

Se evaluaron los efectos de 8-16 mg de candesartan cilexetil (dosis media de 12 mg), una vez al día, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en un estudio clínico randomizado que incluyó 4.937 pacientes geriátricos (70-89 años; 21 % de los cuales tenía 80 años o más) con hipertensión leve a moderada seguidos durante una media de 3,7 años (Estudio de Función Cognitiva y Pronóstico en Ancianos [Study on Cognition and Prognosis in the Elderly]). Los pacientes recibieron candesartan o placebo con otro tratamiento antihipertensivo agregado según fuera necesario. La presión arterial se redujo de 166/90 a 145/80 mmHg en el grupo tratado con candesartan, y de 167/90 a 149/82 mmHg en el grupo de control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el criterio de valoración primario, eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal e infarto de miocardio no fatal). Se produjeron 26,7 eventos cada 1000 pacientes-años en el grupo tratado con candesartan vs. 30,0 eventos cada 1000 pacientes-años en el grupo control (riesgo relativo 0,89; IC 95% 0,75 a 1,06, p=0,19).

Insuficiencia Cardíaca

El tratamiento con cilexetil candesartan reduce la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, como se demostró en el programa Candesartan en la Insuficiencia Cardíaca – Evaluación de la Reducción de la Mortalidad y Morbilidad (CHARM).

Este programa de estudio multinacional, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con NYHA funcional clase II a IV consistió en tres estudios separados: CHARM-Alternative (Alternativo) (n = 2.028) en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 40%, no tratados con un inhibidor de la ECA por intolerancia (principalmente debido a tos, 72%), CHARM-Added (Agregado) (n = 2.548) en pacientes con FEVI ≤ 40% y tratados con un inhibidor de la ECA y CHARM-Preserved (Preservado) (n = 3.023) en pacientes con FEVI > 40%. Los pacientes con tratamiento óptimo de su ICC en la evaluación basal se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o candesartan cilexetil (titulado desde 4 u 8 mg una vez por día hasta 32 mg una vez por día, o la dosis máxima tolerada, dosis media 24 mg) y se controlaron durante un promedio de 37,7 meses. Al cabo de 6 meses de tratamiento, 63% de los pacientes que aún tomaban candesartan cilexetil (89%) habían alcanzado la dosis objetivo de 32 mg.

En el estudio CHARM-Alternative, el criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente con candesartan cuando se comparó con el placebo (índice de riesgo [IR] 0,77, IC 95% 0,67-0,89, p<0,001). Esto corresponde a una disminución del riesgo relativo de 23 %. El 33,0% (IC 95%: 30,1 a 36,0) de los pacientes tratados con candesartán y el 40,0% de los pacientes tratados con placebo (IC 95%: 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 7,0% (IC 95%: 11,2 a 2,8).

Catorce pacientes requirieron tratamiento durante todo el estudio para prevenir una muerte por un evento cardiovascular o una hospitalización para tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El criterio de valoración compuesto de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC también se redujo significativamente con candesartan (IR 0,80, IC 95% 0,70-0,92, p=0,001). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad (hospitalización por ICC) de los criterios de valoración compuestos contribuyeron a los efectos favorables del candesartan. El



tratamiento con candesartan cilexetil produjo una mejoría en la clase funcional de la NYHA ($p=0,008$).

En el estudio CHARM-Added, el criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente con candesartan en comparación con el placebo (IR 0,85, IC 95% 0,75-0,96, $p=0,011$). Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo de 15%. El 37,9% (IC 95%: 35,2 a 40,6) de los pacientes tratados con candesartán y el 42,3% de los pacientes tratados con placebo (IC 95%: 39,6 a 45,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 4,4% (IC 95%: 8,2 a 0,6). Fue necesario tratar a 23 pacientes durante todo el estudio para prevenir una muerte por un evento cardiovascular o una hospitalización para tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El criterio de valoración compuesto de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC también se redujo significativamente con candesartan (FC 0,87, IC95% 0,78-0,98, $p=0,021$). El 42,2% (IC 95%: 39,5 a 45,0) de los pacientes tratados con candesartán y el 46,1% de los pacientes tratados con placebo (IC 95%: 43,4 a 48,9) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 3,9% (IC 95%: 7,8 a 0,1). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad de estos criterios de valoración compuestos contribuyeron a los efectos favorables de candesartan. El tratamiento con candesartan cilexetil produjo una mejoría en la clase funcional de la NYHA ($p=0,020$). En el estudio CHARM-Preserved no se logró una reducción estadísticamente significativa en el criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC (IR 0,89, IC 95% 0,77-1,03, $p=0,118$).

La mortalidad por todas las causas no fue estadísticamente significativa cuando se examinó de manera separada en cada uno de los tres estudios CHARM. No obstante, la mortalidad por todas las causas también se evaluó en poblaciones agrupadas, CHARM-Alternative y CHARM-Added (IR 0,88, IC 95% 0,79-0,98, $p=0,018$) y de los tres estudios (IR 0,91, IC 95% 0,83-1,00, $p=0,055$).

Los efectos beneficiosos de candesartan fueron constantes independientemente de la edad, el sexo y la medicación concomitante. Candesartan también fue efectivo en pacientes que tomaban betabloqueantes e inhibidores de la ECA simultáneamente, y el beneficio se observó independientemente de la administración o no de inhibidores de la ECA en las dosis objetivo recomendadas por los lineamientos terapéuticos. En pacientes con ICC y depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI $\leq 40\%$), candesartan disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión de enclavamiento capilar pulmonar, aumenta la actividad plasmática de renina y la concentración de angiotensina II y disminuye los niveles de aldosterona.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Después de la administración oral, candesartan cilexetil se convierte en la sustancia activa candesartan. La biodisponibilidad absoluta de candesartan es de 40% aproximadamente, después de la administración de una solución oral de candesartan. La biodisponibilidad relativa de la formulación en comprimidos en comparación con la misma solución oral es de 34% aproximadamente, con muy escasa variabilidad. Por lo tanto, la biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es del 14%. La concentración sérica pico promedio (C_{max}) se alcanza 3-4 horas después de la ingesta del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartan aumentan linealmente al aumentar la dosis en el rango terapéutico. No se han establecido diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética del candesartan. El área bajo la curva concentración sérica versus tiempo (ABC) de candesartan no es afectada significativamente por los alimentos.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODOYADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



Candesartan se une en forma importante a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución de candesartan es 0,1 l/kg.

La biodisponibilidad del candesartán no se ve afectada por los alimentos.

Biotransformación y eliminación

Candesartan se elimina principalmente sin cambios por las vías urinarias y biliar y sólo en un mínimo grado por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no muestran ningún efecto sobre el CYP2C9 y CYP3A4. En función de los datos *in vitro*, no cabría esperar que se produjera interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo es dependiente de los isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

La vida media terminal es de aproximadamente 9 horas. No hay acumulación después de dosis múltiples.

La depuración plasmática total de candesartan es de alrededor de 0,37 ml/min/kg, con una depuración renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartan es tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartan cilexetil marcado con C¹⁴, aproximadamente 26% de la dosis se excreta en la orina como candesartan y 7%, como metabolito inactivo, mientras que 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartan y 10% como el metabolito inactivo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En personas de edad avanzada (mayores de 65 años) la tanto la C_{max} como el ABC de candesartan aumentan aproximadamente en un 50 % y 80 % respectivamente en comparación con sujetos más jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y la incidencia de eventos adversos son similares después de una dosis determinada de **ATACAND**[®] en pacientes jóvenes y ancianos.

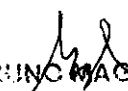
En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la C_{max} y el ABC de candesartan aumentaron durante la administración repetida alrededor de 50% y 70%, respectivamente, pero el t_{1/2} no se alteró, en comparación con pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con disfunción renal severa fueron 50% y 110%, respectivamente. La vida media terminal de candesartan aproximadamente se duplicó en pacientes con disfunción renal severa. El ABC del candesartan en pacientes que se encontraban en hemodiálisis fue similar a la observada en pacientes con disfunción renal severa.

En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento de aproximadamente un 20% en un estudio y de un 80% en el otro estudio en la AUC media del candesartán (ver Posología). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Datos preclínicos sobre seguridad

No hay evidencias de toxicidad sistémica o de órganos diana anormales con las dosis clínicamente recomendadas. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis altas de candesartán poseen efectos renales y sobre parámetros de eritrocitos en ratones, ratas, perros y monos. Candesartán causó una reducción de los parámetros de eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Candesartán indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, causando alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, candesartán indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares. Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán. A dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales parece que carece de importancia.

En fases avanzadas del embarazo se ha observado fetotoxicidad (ver Embarazo y lactancia).


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.



Los datos de los ensayos de mutagénesis *in vitro* e *in vivo* indican que candesartán no ejerce una actividad mutagénica o clastogénica en condiciones de uso clínico.

No hubo evidencias de carcinogenicidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis normal de mantenimiento de **ATACAND®** es de 8 mg una vez al día. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza en 4 semanas. En aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día y hasta un máximo de 32 mg una vez al día. La terapia deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

ATACAND® también puede administrarse con otros agentes antihipertensivos. Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con varias dosis de **ATACAND®**.

Pacientes geriátricos

No se necesita ajuste de la dosis inicial en pacientes geriátricos.

Pacientes con depleción del volumen intravascular

Una dosis inicial de 4 mg puede considerarse en pacientes con riesgo de hipotensión, tales como pacientes con una posible depleción del volumen (ver Advertencias y precauciones).

Pacientes con la función renal alterada

La dosis inicial es de 4 mg en pacientes con alteración de la función renal, incluyendo pacientes con hemodiálisis. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta. Existe experiencia limitada de pacientes con deterioro muy severo o terminal en la función renal (*clearance* de creatinina <15 ml/minuto) (Ver Advertencias especiales y precauciones).

Pacientes con la función hepática alterada

Se recomienda una dosis inicial de 2 4 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. La dosis puede ajustarse de acuerdo con la respuesta. No hay experiencia en pacientes con deterioro hepático ~~severo~~ grave y/o colestasis.

Pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesartán es menor en pacientes de raza negra que en los de otras razas. En consecuencia, es posible que se requieran con mayor frecuencia titulación creciente de **ATACAND®** y tratamientos concomitantes para el control de la presión arterial en pacientes de raza negra que en los de otras razas (ver Propiedades farmacodinámicas).

Insuficiencia cardíaca

La dosis inicial recomendada habitual de **ATACAND®** es de 4 mg una vez al día. La titulación ascendente para la dosis objetivo de 32 mg una vez al día o la dosis más alta tolerada se realiza duplicando la dosis en intervalos de por lo menos 2 semanas (ver Advertencias y precauciones).

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe comprender la valoración de la función renal incluyendo la monitorización de la creatinina y del potasio en sangre. En sangre **ATACAND®** puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, betabloqueantes, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos medicamentos. No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (por ej. espironolactona) y **ATACAND®** y sólo debe considerarse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales (ver Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Propiedades farmacológicas).

Poblaciones especiales

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



No se requiere ajuste inicial de la dosis para pacientes geriátricos o en pacientes con depleción del volumen intravascular, deterioro renal o deterioro hepático leve a moderado.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de **ATACAND**[®] en niños, de edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años, no ha sido establecida para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Administración

Vía oral.

ATACAND[®] se tomará una vez al día con o sin alimentos.

La biodisponibilidad del candesartán no se ve afectada por los alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a candesartan cilexetil o a cualquiera de los excipientes.

Segundo y Tercer trimestres del embarazo (ver Embarazo y lactancia).

Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Como otros agentes que inhiben al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con **ATACAND**[®].

Cuando **ATACAND**[®] es utilizado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda revisar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina. Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy severo o terminal ($Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$). En estos pacientes **ATACAND**[®] debe titularse cuidadosamente con controles minuciosos de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir evaluaciones periódicas de la función renal, en especial en pacientes geriátricos de 75 años de edad o mayores, y pacientes con la función renal alterada. Durante la titulación de la dosis de **ATACAND**[®], se recomienda revisar los niveles séricos de potasio y creatinina. Los estudios clínicos en la insuficiencia cardíaca no incluyeron pacientes con creatinina sérica $> 265 \text{ umol/L}$ ($> 3 \text{ mg / dL}$).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en la insuficiencia cardíaca

El riesgo de eventos adversos, en especial en la alteración de la función renal y la hipercalemia, puede amentar cuando candesartan se usa en combinación con un inhibidor de la ECA (ver Reacciones Adversas). Los pacientes con tal tratamiento deben ser monitoreados regular y cuidadosamente.

Hemodiálisis

Durante diálisis, la presión arterial puede ser particularmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de una reducción del volumen plasmático y de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, **ATACAND**[®] debe titularse cuidadosamente con monitoreo exhaustivo de la tensión arterial en pacientes que se encuentran en hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en casos de riñón único.

Transplante renal

No hay experiencia en la administración de **ATACAND**[®] en pacientes con un transplante renal reciente.

CLAUDIA BRUNO MAGNANCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



Hipotensión

Puede producirse hipotensión durante el tratamiento con **ATACAND®** en pacientes con insuficiencia cardíaca. Como se describió con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se puede producir hipotensión en pacientes hipertensos con depleción del volumen intravascular, como los que reciben altas dosis de diuréticos. Se debe proceder con precaución cuando se inicia el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

Puede producirse hipotensión durante la anestesia y el procedimiento quirúrgico en pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raras veces la hipotensión puede ser tan severa como para requerir la administración de líquidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis de válvula aorta y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

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

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario por lo general no responden a las drogas antihipertensivas que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **ATACAND®**.

Hipercalemia

Basado en la experiencia con el uso de otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sales substitutas conteniendo potasio, u otras drogas que pueden incrementar los niveles de potasio (por ejemplo heparina) puede ocasionar aumentos en los niveles de potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deberá monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con **ATACAND®** puede producirse hipercalemia. Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles séricos de potasio. No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (por ejemplo, espironolactona) y **ATACAND®** y sólo debe plantearse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

General

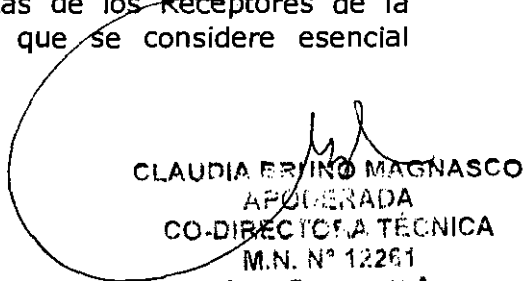
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras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

El efecto antihipertensivo del candesartán puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de la glucosagalactosa no deben tomar este producto medicinal.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial



CLAUDIA FERRINO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.



continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver Contraindicaciones y Embarazo y lactancia).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los compuestos que se han evaluado durante los estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, (por ej. etinilestradiol/ levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con otros medicamentos.

Basado en la experiencia con el uso de otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal conteniendo potasio, u otras drogas que puedan incrementar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir aumentos en el potasio sérico. Se deberán monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver Advertencias y Precauciones).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con los ARA-II. No se recomienda el uso de candesartán con litio. Si se demuestra que el uso de dicha combinación es necesario, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran antagonistas del receptor de la angiotensina II simultáneamente con agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs) (por ejemplo, inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico [> 3 g/día] y AINEs no selectivos), se puede producir atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la ECA, la administración concomitante de antagonistas del receptor de la angiotensina II y AINEs puede provocar aumento del riesgo de agravamiento de la función renal, incluida la posibilidad de insuficiencia renal aguda, así como aumento de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes y controlar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y a partir de entonces periódicamente.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARA-II durante el primer trimestre del embarazo (ver Advertencias y Precauciones).

Está contraindicado el uso de los ARA-II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo



alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA-II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (Ver Propiedades Farmacológicas).

Si se produce una exposición a ARA-II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los recién nacidos cuyas madres hayan sido tratadas con ARA-II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar **ATACAND®** durante este periodo y es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, deberá tenerse presente que durante el tratamiento con **ATACAND®** puede producirse ocasionalmente mareo o cansancio.

REACCIONES ADVERSAS

Tratamiento de hipertensión arterial

En estudios clínicos controlados, los eventos adversos fueron leves y transitorios y comparables al placebo. La incidencia general de eventos adversos no se asoció con la dosis o edad. La interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos fue similar con candesartan cilexetil (3.1%) y placebo (3.2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartán se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartán de al menos 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Teniendo en cuenta esta definición, las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización. 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

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 de la nutrición	Muy raras	Hipercalemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 12261
 AstraZeneca S.A.



Trastornos hepatobiliares	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 músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección 4.4)

Resultados de laboratorio

En general, no se ha observado que Atacand produzca alteraciones clínicamente importantes sobre los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando **ATACAND®**. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

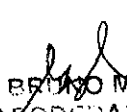
Tratamiento de la Insuficiencia cardiaca

El perfil de experiencias adversas de **ATACAND®** en pacientes con insuficiencia cardiaca fue consistente con la farmacología de la droga y el estado de salud de los pacientes. En el programa clínico CHARM, comparando **ATACAND®** en dosis de hasta 32 mg (n=3,803) con placebo (n=3,796), el 21,0% del grupo tratado con candesartan cilexetil y el 16,1% del grupo tratado con placebo discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron hipercalemia, hipotensión e insuficiencia renal. Estos acontecimientos fueron más frecuentes en pacientes con edades superiores a 70 años, en pacientes diabéticos o en sujetos que habían recibido otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular un inhibidor de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hipercalemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido	Muy raras	Angioedema, erupción


 CLAUDIA BEATRIZ MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. Nº 12261
 AstraZeneca S.A.

subcutáneo		cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseas	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección Adv. y Precauciones)

Resultados analíticos

La hipercalemia e insuficiencia renal son frecuentes en pacientes tratados con **ATACAND®** para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver Advertencias y Precauciones).

SOBREDOSIS

Síntomas

Basado en consideraciones farmacológicas, las principales manifestaciones de una sobredosis probablemente sean hipotensión sintomática y mareo. En casos individuales reportados de sobredosis (hasta 672 mg de candesartan cilexetil) la recuperación del paciente no resultó problemático.

Tratamiento

Si se produjera hipotensión sintomática, debe ser instituido un tratamiento sintomático y el monitoreo de los signos vitales. El paciente debe ser colocado en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se debe aumentar el volumen de plasma por infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Pueden administrarse productos medicinales simpaticomiméticos si las medidas mencionadas no son suficientes. Candesartan no es removido por hemodiálisis.

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

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

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 46.639

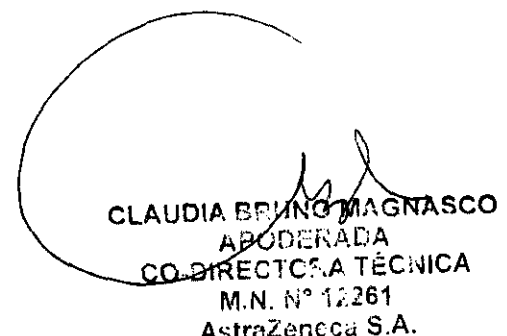
Elaborado en AstraZeneca AB, Suecia.

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti - Farmacéutica.

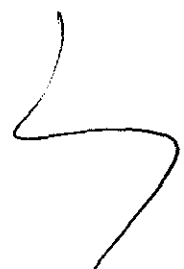
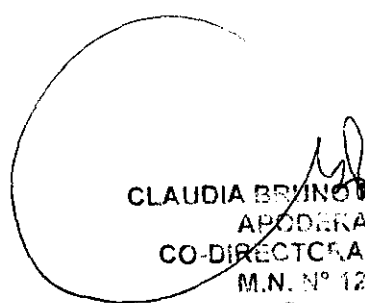



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.



ATACAND® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha última revisión: Marzo 2012 (Suecia CCP: 2145/11:342/2011)
Disposición ANMAT Nro.

 
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.