



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

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

DISPOSICIÓN N° **5029**

BUENOS AIRES, **05 MAY 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002890-16-0 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ATACAND / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN CILEXETIL 4 mg - 8 mg - 16 mg - 32 mg; aprobada por Certificado N° 46.639.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

VP
ESV

✓



"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°

5 0 2 9

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

Que a fojas 306 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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 rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ATACAND / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN CILEXETIL 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 280 a 303, para los rótulos, de fojas 228 a 279, para los prospectos y de fojas 207 a 227, para la información para el paciente.

7

VP
ESV



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

DISPOSICIÓN N° **5029**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6048/97 los rótulos autorizados por las fojas 280, 283, 286, 289, 292, 295, 298 y 301, los prospectos autorizados por las fojas 228 a 244 y la información para el paciente autorizada por las fojas 207 a 213, 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° 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 e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002890-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

502

Dr. ROBERTO LEDE
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°...**5.029**... 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, CANDESARTAN CILEXETIL 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
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2569/12.	Rótulos de fs. 280 a 303, corresponde desglosar fs. 280, 283, 286, 289, 292, 295, 298 y 301. Prospectos de fs. 228 a 279, corresponde desglosar de fs. 228 a 244. Información para el paciente de fs. 207 a 227, corresponde desglosar de fs. 207 a 213.-



"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 anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

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.....,del mes de.....

05 MAY 2016

Expediente N° 1-0047-0000-002890-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

5029

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

ESV SB

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

ATACAND®

CANDESARTÁN CILEXETIL 4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

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

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ATACAND® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar ATACAND®
3. Cómo tomar ATACAND®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar ATACAND®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ATACAND® y para qué se utiliza

El nombre de su medicamento es ATACAND®. El principio activo es candesartán cilexetil. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonistas del receptor de angiotensina II. Actúa relajando y ensanchando sus vasos sanguíneos. Esto ayuda a reducir su presión arterial. También facilita que su corazón bombee sangre a todas las partes de su cuerpo.

ATACAND® se utiliza para:

- tratar la presión arterial alta (hipertensión) en pacientes adultos y en niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad.
- tratar pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y disminuir la actividad muscular cardíaca cuando no se pueden usar los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o concomitantemente con inhibidores de la ECA cuando persisten los síntomas a pesar del tratamiento y no se pueden usar los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). (Los inhibidores de la ECA y los ARM son medicamentos que se emplean para tratar la insuficiencia cardíaca).

Consúltele a su médico si tuviese alguna pregunta y siempre siga sus instrucciones.

2. Qué necesita saber antes de tomar ATACAND®

No tome ATACAND®:

- si es alérgico a candesartán cilexetil o a cualquiera de los otros ingredientes de este medicamento (ver sección 6 *Contenido del envase e información adicional*).
- si tiene un embarazo de más de 3 meses (también es mejor evitar ATACAND® en las primeras etapas del embarazo – ver la sección *Embarazo y lactancia*).

Página 1 de 7



- si sufre de enfermedad hepática severa o de obstrucción biliar (un problema con el drenaje de la bilis de la vesícula biliar).
- si el paciente es un niño de menos de un año de edad.
- si tiene diabetes o alteración de la función renal y se lo trata con un medicamento que disminuye la presión arterial conteniendo aliskiren.

En el caso de que no esté seguro si algo de lo antes mencionado se aplica a usted, consúltelo a su médico antes de tomar **ATACAND®**.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar **ATACAND®**:

- si tiene problemas del corazón, hígado o riñones, o si está recibiendo diálisis.
- si recientemente se sometió a un trasplante renal.
- si está vomitando, recientemente tuvo vómitos intensos o tiene diarrea.
- si tiene una enfermedad de la glándula suprarrenal llamada síndrome de Conn (también denominada hiperaldosteronismo primario).
- si tiene presión arterial baja.
- si alguna vez tuvo un accidente cerebrovascular.
- informe a su médico si cree que está embarazada (o que podría quedar embarazada). No se recomienda **ATACAND®** en las primeras etapas del embarazo y no debe tomarse si tiene más de tres meses de embarazo ya que puede causar daños serios a su bebé si se emplea en esa etapa (ver la sección *Embarazo y lactancia*).
- si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos que se emplean para tratar la presión arterial alta:
 - un inhibidor de la ECA (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en especial si tiene problemas renales relacionados con la diabetes
 - aliskiren
- si está tomando un inhibidor de la ECA junto con un medicamento que pertenezca a la clase de medicamentos conocidos como antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). Estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (ver la sección *Otros medicamentos y ATACAND®*).

Es posible que su médico necesite controlar en forma regular su función renal, presión arterial y cantidad de electrolitos (ej. potasio) presentes en su sangre.

Ver la información que se encuentra en la sección 2, bajo el título *No tome ATACAND®*.

Si usted presenta algo de lo antes indicado, es posible que su médico desee verlo con mayor frecuencia y practicarle algunos estudios.

Si usted va a someterse a una operación, informe a su médico o al odontólogo que está tomando **ATACAND®**. Cuando se combina **ATACAND®** con algunos anestésicos, puede provocar una caída de la presión arterial.

Niños y adolescentes

Se ha estudiado **ATACAND®** en niños. Para mayor información, consulte a su médico. No se debe administrar **ATACAND®** a niños menores de un año de edad debido al riesgo potencial para los riñones en desarrollo.

Otros medicamentos y ATACAND®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

ATACAND® puede afectar el modo en que actúan otros medicamentos y viceversa. Si está tomando ciertos medicamentos, es posible que su médico necesite realizarle análisis de sangre cada determinado tiempo.

En particular, informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos. Es posible que su médico necesite modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

- Otros medicamentos que ayudan a disminuir su presión arterial, como por ejemplo beta-bloqueantes, diazoxida e inhibidores de la ECA como por ejemplo enalapril, captopril, lisinopril o ramipril.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como por ejemplo ibuprofeno, naproxeno o diclofenac, celecoxib o etoricoxib (medicamentos que alivian el dolor y la inflamación).
- Ácido acetilsalicílico (si está tomando más de 3 g diarios) (medicamento para aliviar el dolor y la inflamación).
- Suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio (medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en sangre).
- Heparina (un medicamento para diluir la sangre).
- diuréticos (medicamentos que se utilizan para eliminar el agua)
- Litio (un medicamento utilizado en problemas de salud mental).
- Si está tomando un inhibidor de la ECA o aliskiren (ver la información en la sección 2, bajo el título *No tome ATACAND®*; y *Advertencias y precauciones*).
- Si a usted está recibiendo tratamiento con un inhibidor de la ECA junto con otros medicamentos para tratar su insuficiencia cardíaca conocidos como antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo espironolactona, eplerenona).

ATACAND® con alimentos, bebidas y alcohol

- Puede tomar **ATACAND®** con o sin alimentos.
- Cuando se le recete **ATACAND®**, informe a su médico sobre sus hábitos relativos al consumo de alcohol. Algunas personas que beben alcohol y toman **ATACAND®** pueden sentir sensación de desmayo o mareos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Informe a su médico si cree que está embarazada (o que podría quedar embarazada). En general su médico le aconsejará que deje de tomar **ATACAND®** antes de quedar embarazada o bien cuando usted sepa que está embarazada, y le aconsejará que tome otro medicamento en lugar de **ATACAND®**. No se aconseja el uso de **ATACAND®** en las primeras etapas del embarazo, y no debe utilizarse cuando se tenga más de tres meses de embarazo, ya que puede ser seriamente perjudicial para su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si está amamantando o comenzando a amamantar. No se recomienda el uso de **ATACAND®** en mujeres que estén amamantando y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea amamantar, en especial si su bebé es recién nacido o nació prematuro.

Manejo y uso de maquinarias

Algunas personas pueden sentirse cansadas y mareadas cuando toman **ATACAND®**. Si esto le sucede, no conduzca ni use herramientas o maquinarias.

Es su responsabilidad considerar si es capaz de conducir o efectuar tareas que requieran de un alto nivel de alerta. Uno de los factores que pueden afectar su capacidad en este sentido es el uso de medicamentos debido a sus efectos y/o efectos secundarios. Estos efectos y efectos adversos se describen en otras secciones. Por lo tanto, deberá leer toda la información de este prospecto a modo de consulta. Hable con su médico si no está seguro.

ATACAND® contiene lactosa

La lactosa es un tipo de azúcar. Si sufre de intolerancia a algunos azúcares, informe a su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar ATACAND®

- Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Consulte con su médico si no está seguro. Es importante tomar **ATACAND®** todos los días.
- Puede tomar **ATACAND®** con o sin alimentos.
- Trague el comprimido con la cantidad de agua equivalente a un vaso.
- Intente tomar el comprimido a la misma hora todos los días. Esto le ayudará a recordarlo.

Hipertensión:

- La dosis recomendada de **ATACAND®** es de 8 mg una vez al día. Su médico puede aumentar esta dosis a 16 mg una vez al día y luego hasta 32 mg una vez al día según la respuesta de la presión arterial.
- En el caso de pacientes con problemas hepáticos, renales o en los que han perdido recientemente líquidos corporales, ej. por vómitos o diarrea o por el uso de diuréticos, el médico puede recetar una dosis inicial inferior.
- Algunos pacientes de raza negra pueden tener una menor respuesta a este tipo de medicamentos, cuando se administran como monoterapia. Por lo tanto, es posible que dichos pacientes necesiten una dosis mayor.

Uso en niños y adolescentes con hipertensión:

Niños de 6 a 18 años de edad:

La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día.

En el caso de los pacientes que pesen menos de 50 kg: en algunos pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada, su médico puede decidir que se necesita aumentar la dosis a un máximo de 8 mg una vez al día.

En el caso de los pacientes que pesen 50 kg o más: en algunos pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada, su médico puede decidir que se necesita aumentar la dosis hasta 8 mg una vez al día y hasta 16 mg una vez al día.

Insuficiencia cardíaca en adultos:

- La dosis inicial recomendada de **ATACAND®** es de 4 mg una vez al día. Su médico puede aumentar su dosis duplicándola a intervalos de al menos 2 semanas hasta 32 mg una vez al día. Se puede tomar **ATACAND®** con otros medicamentos indicados para la insuficiencia cardíaca y su médico decidirá qué tratamiento es el adecuado para usted.

Si toma más **ATACAND®** del que debe

Si toma más medicamento del que debe o si, por ejemplo, un niño toma el medicamento accidentalmente, contacte a un médico, hospital o al Centro de Información Toxicológica para la evaluación del riesgo y asesoramiento.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si se olvida de tomar **ATACAND®**

No tome una dosis doble para compensar la omisión de un comprimido. Tome la próxima dosis en forma normal.

Si deja de tomar **ATACAND®**

Si deja de tomar **ATACAND®**, su presión arterial podrá aumentar nuevamente. Por lo tanto no deje de tomar **ATACAND®** sin primero consultárselo a su médico.

ESV

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede causar efectos adversos si bien no todas las personas los sufren. Es importante que esté al tanto de cuáles pueden ser estos efectos adversos.

Deje de tomar ATACAND® y consulte a su médico de inmediato si presenta cualquiera de las siguientes reacciones alérgicas:

- dificultad para respirar, con o sin hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta.
- hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, los cuales pueden causar dificultades para tragar.
- urticaria intensa (con zonas hinchadas elevadas).

ATACAND® puede causar una disminución de la cantidad de glóbulos blancos. Puede disminuir su resistencia a las infecciones y puede observarse cansancio, con infección o fiebre. Si sucede esto, contacte a su médico lo antes posible para que le puedan hacer análisis clínicos en sangre y así controlar si ATACAND® ha tenido algún efecto en su sangre (agranulocitosis).

Entre los posibles efectos adversos se incluyen los siguientes:

Frecuentes (que ocurren en 1 a 10 de 100 pacientes)

- Sensación de mareo.
- Dolor de cabeza.
- Infección respiratoria.
- Presión arterial baja lo cual puede producirle sensación de desmayo y mareos.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre:
 - mayor cantidad de potasio en sangre, en especial si ya tiene problemas renales o insuficiencia cardíaca. Si el cuadro es severo, puede sentir cansancio, debilidad, latidos cardíacos irregulares o parestesia.
- Efectos en el modo en que funcionan sus riñones, en especial si ya tiene problemas renales o insuficiencia cardíaca. En casos muy raros se puede producir insuficiencia renal.

Muy raros (que ocurre en menos de 1 de 10.000 pacientes)

- Inflamación de la cara, labios, lengua y/o garganta.
- Disminución de la cantidad de glóbulos rojos o blancos. Puede observar cansancio, infección o fiebre.
- Erupción cutánea, erupción con hinchazón y picazón (urticaria).
- Picazón.
- Dolor de espalda, dolor articular y muscular.
- Cambios en la función hepática, incluso inflamación del hígado (hepatitis). Puede observar cansancio, que su piel y el blanco de los ojos se ponen amarillentos y que tiene síntomas pseudogripales.
- Náuseas.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre:
 - menor cantidad de sodio en sangre. Si el cuadro es severo puede sentir cansancio, falta de energía o calambres musculares.
- Tos

En los niños tratados por hipertensión, los efectos adversos parecen ser similares a los observados en los adultos aunque suceden con más frecuencia. El dolor de garganta es

ESV

un efecto adverso muy frecuente en niños aunque no lo refieren los adultos, y el goteo nasal, la fiebre y el aumento de la frecuencia cardíaca son frecuentes en niños aunque no lo refieren los adultos.

Reporte de efectos adversos

Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto. Al notificar efectos adversos, puede ayudar a brindar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar ATACAND®

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

¿Qué contiene ATACAND®?

- El principio activo es candesartán cilexetil. Los comprimidos contienen 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg de candesartán cilexetil.
- Los excipientes son croscarmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz y macrogol. Los comprimidos de 8 mg, 16 mg y 32 mg también contienen óxido de hierro (E172).

¿Qué aspecto tiene ATACAND® y qué contiene el envase?

- Los comprimidos de 4 mg son blancos, redondos, con una ranura y dicen A/CF en una cara y 004 en la otra.
- Los comprimidos de 8 mg son rosa claro, redondos con una ranura y dicen A/CG en una cara y 008 en la otra.
- Los comprimidos de 16 mg son rosa, redondos, con una ranura y dicen A/CH en una cara y 016 en la otra.
- Los comprimidos de 32 mg son rosa, redondos, con una muesca y dicen A/CL en una cara y 032 en la otra.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales al partirlos por la ranura.

PRESENTACIONES:

ATACAND® 4 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

ATACAND® 8 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

ATACAND® 16 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

ATACAND® 32 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

"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"

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

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Página 6 de 7



5029



País de procedencia: Suecia
Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, Södertälje, Suecia.
Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido en Argentina por: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

ESV

Página 7 de 7

lml

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

ATACAND®

CANDESARTÁN CILEXETIL 4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de ATACAND® 4 mg contiene: Candesartán 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: Candesartán cilexetil 8 mg; Excipientes: carmelosa cálcica; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro marrón rojizo E 172; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

Cada comprimido de ATACAND® 16 mg contiene: Candesartán cilexetil 16 mg; Excipientes: carmelosa cálcica; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro marrón rojizo E 172; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

Cada comprimido de ATACAND® 32 mg contiene: Candesartán cilexetil 32 mg; Excipientes: carmelosa cálcica; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro marrón rojizo E 172; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de la Angiotensina II.

Código ATC: C09CA06.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ATACAND® está indicado para:

- Tratamiento de Hipertensión esencial en adultos
- Tratamiento de Hipertensión en niños y adolescentes de 6 a < 18 años.
- Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda \leq 40%) cuando no son tolerados los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o como terapia adyuvante a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, a pesar de la terapia óptima, cuando no son tolerados los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ver *Posología y modo de administración, Advertencias y precauciones, Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, y Propiedades Farmacodinámicas*).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un papel significativo en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Tiene también un rol importante

ESN

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).

Efectos farmacodinámicos

Candesartán cilexetil es una pro-droga adecuada para uso oral. Se convierte rápidamente en la sustancia activa, Candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores AT₁, con fuerte afinidad y una disociación lenta del receptor. No tiene actividad agonista.

Candesartán 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**[®]. Candesartán 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.

Eficacia y seguridad clínicas

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. 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 cilexetil 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 cilexetil se utiliza junto con hidroclorotiazida, la reducción en la presión sanguínea es aditiva. También se observa un incremento del efecto antihipertensivo cuando el candesartán cilexetil 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 Candesartán. 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 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 Candesartán 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 Candesartán 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 Candesartán, 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 Candesartán vs. 30,0 eventos cada 1000 pacientes-años en el grupo control (riesgo relativo 0,89; IC 95% 0,75 a 1,06, $p=0,19$).

Dos grandes ensayos, aleatorizados y controlados (ONTARGET [onGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropaty in Diabetes]) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA y un bloqueante de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus del tipo 2 acompañados por indicios de daño orgánico. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no han demostrado ningún efecto beneficioso significativo en los resultados renales y/o cardiovasculares y en la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hipercalcemia, lesión renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son importantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Por lo tanto, en pacientes con nefropatía diabética no se deben utilizar concomitantemente inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para estudiar el beneficio de la adición de aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio finalizó antes de lo previsto debido a un mayor riesgo de padecer resultados adversos. Muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular fueron mas frecuentes en el grupo tratado con aliskiren que en el grupo placebo, y los eventos adversos y eventos adversos graves de interés (hipercalcemia, hipotensión y disfunción renal) fueron reportados con más frecuencia en el grupo tratado con aliskiren que en el grupo placebo.!

Población pediátrica – Hipertensión

Los efectos antihipertensivos de candesartán fueron evaluados en niños hipertensos de 1 a <6 años de edad y de 6 a <17 años de edad en dos estudios aleatorizados, doble-ciego, multicéntricos, con rango de dosis, de 4 semanas de duración.

ESV

En niños de 1 a <6 años de edad, 93 pacientes, 74% de los cuales tenían nefropatías, fueron aleatorizados para recibir una dosis oral de 0,05, 0,20 o 0,40 mg/kg de suspensión de candesartán cilexetil, una vez al día. El método primario de análisis fue la pendiente del cambio en la presión arterial sistólica (PAS) como una función de la dosis. La PAS y la presión arterial diastólica (PAD) disminuyeron 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg desde el nivel basal en las tres dosis de candesartán cilexetil. Sin embargo, al no haber grupo placebo, la magnitud verdadera del efecto de la presión arterial continúa siendo incierta lo cual hace que se dificulte una evaluación concluyente de la relación riesgo-beneficio en este grupo etario.

En niños de 6 a <17 años de edad, se aleatorizaron 240 pacientes para recibir placebo o dosis bajas, medias o altas de candesartán cilexetil en una proporción 1:2:2:2. En el caso de los niños que pesaban < 50 kg, la dosis de candesartán cilexetil eran de 2, 8 o 16 mg una vez al día. En el caso de los niños que pesaban > 50 kg, las dosis de candesartán cilexetil eran de 4, 16 o 32 mg una vez al día. Candesartán en dosis agrupadas, redujo la SiPAS en 10,2 mmHg (P<0,0001) y la SiPAD (P=0,0029) en 6,6 mmHg, respecto del nivel basal. En el grupo placebo, también hubo una reducción de 3,7 mmHg en la SiPAS (p=0,0074) y 1,80 mmHg para la SiPAD (p=0,0992) respecto del nivel basal. A pesar del gran efecto del placebo, todas las dosis individuales de candesartán (y todas las dosis agrupadas) fueron significativamente superiores al placebo. La respuesta máxima en la reducción de la presión arterial en niños por debajo y por encima de los 50 kg se alcanzó con las dosis de 8 mg y 16 mg, respectivamente, y el efecto llegó a una meseta después de ese punto.

De los pacientes enrolados, el 47% eran de raza negra y el 29% eran mujeres; el promedio de edad +/- SD era de 12,9 +/- 2,6 años. En los niños de 6 a < 17 años hubo una tendencia a un efecto menor en la presión arterial en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas.

Insuficiencia Cardíaca

El tratamiento con Candesartán cilexetil 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 Candesartán 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 Candesartán 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 Candesartán 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 Candesartán 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

NSV

por todas las causas o primera hospitalización por ICC también se redujo significativamente con Candesartán (IR 0,80, IC 95% 0,70-0,92, $p=0,001$). De los pacientes que recibían candesartán y de los pacientes que recibían placebo, el 36,6% (IC del 95%: 33,7 a 39,7) y el 42,7% (IC del 95%: 39,6 a 45,8), respectivamente, presentaron este criterio de valoración, diferencia absoluta de 6,0% (IC del 95%: 10,3 a 1,8). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad (hospitalización por ICC) de los criterios de valoración compuestos contribuyeron a los efectos favorables del Candesartán. El tratamiento con Candesartán 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 Candesartán 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 Candesartán (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 Candesartán. El tratamiento con Candesartán 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 Candesartán fueron constantes independientemente de la edad, el sexo y la medicación concomitante. Candesartán 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 $\leq 40\%$), Candesartán 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, Candesartán cilexetil se convierte en la sustancia activa Candesartán. La biodisponibilidad absoluta de Candesartán es de 40% aproximadamente, después de la administración de una solución oral de Candesartán cilexetil. 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

ESV

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 Candesartán aumentan linealmente al aumentar la dosis en el rango terapéutico. No se han establecido diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética del Candesartán. El área bajo la curva concentración sérica versus tiempo (ABC) de Candesartán no es afectada significativamente por los alimentos.

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

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

Biotransformación y eliminación

Candesartán 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 Candesartán es de alrededor de 0,37 ml/min/kg, con una depuración renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de Candesartán es tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de Candesartán cilexetil marcado con C^{14} , aproximadamente 26% de la dosis se excreta en la orina como Candesartán y 7%, como metabolito inactivo, mientras que 56% de la dosis se recupera en las heces como Candesartán 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 Candesartán 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 (ver *Posología y modo de administración*).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la C_{max} y el ABC de Candesartán 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 Candesartán aproximadamente se duplicó en pacientes con disfunción renal severa. El ABC del Candesartán 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 y modo de administración*). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de candesartán se evaluaron en niños hipertensos de 1 a <6 años y de 6 a <17 años en dos estudios de dosis única para evaluar la PK.

10 niños de 1 a <6 años, que pesaban de 10 a <25 kg recibieron una dosis única de 0,2 mg/kg de suspensión oral. No se observó correlación entre la C_{max} y el ABC con la edad o el peso. No se obtuvieron datos sobre el clearance, por lo tanto se desconoce la posibilidad de una correlación entre el clearance y el peso/edad en esta población.

22 niños de 6 a <17 años, recibieron una dosis única de un comprimido de 16 mg. No hubo correlación entre la C_{max} y el ABC con la edad. Sin embargo parece que el peso se relaciona

ESV

considerablemente con la C_{max} ($p=0,012$) y el ABC ($p=0,011$). No se han obtenido datos sobre el clearance, por lo tanto, se desconoce la posibilidad de una correlación entre el clearance y el peso/edad en esta población.

Los niños de >6 años de edad tuvieron una exposición similar a la de los adultos a los que se les administró la misma dosis.

La farmacocinética de candesartán cilexetil no ha sido investigada en pacientes pediátricos de <1 año de edad.

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 yuxtaglomerulares. Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartán. A dosis terapéuticas de candesartán en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales parece que carece de importancia.

En estudios preclínicos con ratas jóvenes y neonatales normotensas, candesartán provocó una reducción en el peso corporal y en el peso del corazón. Al igual que en animales adultos, se considera que estos efectos son el resultado de la acción farmacológica de candesartán. En la dosis más baja de 10 mg/kg la exposición a candesartán estuvo entre 12 y 78 veces los niveles hallados en niños de 1 a <6 años que recibían candesartán cilexetil en una dosis de 0,2 mg/kg, y 7 a 54 veces los hallados en niños de 6 a <17 años que recibían candesartán cilexetil en una dosis de 16 mg. Como en estos estudios no se identificó un nivel sin efecto observado, se desconoce el margen de seguridad para los efectos en el peso del corazón y la relevancia clínica del hallazgo.

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

Posología en 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 (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, y Propiedades farmacodinámicas*). 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.

ESV

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 y precauciones*).

Pacientes con la función hepática alterada

Se recomienda una dosis inicial de 4 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. La dosis puede ajustarse de acuerdo con la respuesta. **ATACAND®** está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave y/o colestasis (ver *Contraindicaciones, y Propiedades farmacocinéticas*).

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*).

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a <18 años:

La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día.

- Para pacientes que pesan <50 kg: en los pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 8 mg una vez al día.
- Para pacientes que pesan ≥50 kg: en los pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta 8 mg una vez al día y luego hasta 16 mg una vez al día de ser necesario (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Las dosis superiores a 32 mg no han sido estudiadas en pacientes pediátricos.

El mayor efecto antihipertensivo se logra dentro de las cuatro semanas.

En el caso de los niños con posible depleción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, en particular los que presenten alteración de la función renal), el tratamiento con **ATACAND®** se deberá iniciar bajo una estricta supervisión médica y se deberá considerar la administración de una dosis inicial inferior que la dosis inicial general antes mencionada (ver *Advertencias y precauciones*).

Pacientes pediátricos de raza negra

El efecto antihipertensivo de candesarán es menor en pacientes de raza negra que en los de otras razas (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Niños menores de 1 año hasta <6 años

- No se ha comprobado la seguridad ni la eficacia en niños de 1 hasta <6 años de edad. En la sección *Propiedades farmacodinámicas* se describen los datos disponibles en la actualidad aunque no se pueden hacer recomendaciones sobre una posología.
- **ATACAND®** está contraindicado en niños menores a 1 año (ver *Contraindicaciones*).

Posología en 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. **ATACAND®** puede administrarse con otros tratamientos

ESV

para la insuficiencia cardíaca, incluyendo inhibidores de la ECA, betabloqueantes, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos medicamentos. **ATACAND**[®] se puede administrar concomitantemente con un inhibidor de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática a pesar de que no se tolere la terapia estándar, óptima para la insuficiencia cardíaca con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (por ejemplo, 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 farmacodinámicas*).

Poblaciones especiales

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 insuficiencia cardíaca. No hay datos disponibles.

Modo de administración

Vía de administración: 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 Candesartán cilexetil o a cualquiera de los excipientes.
- Segundo y Tercer trimestres del embarazo (ver *Advertencias y precauciones, y Embarazo y lactancia*).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Niños menores a 1 año de edad (ver *Datos preclínicos de seguridad*).
- El uso concomitante de **ATACAND**[®] con productos que contengan aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min/1.73m²) (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, y Propiedades farmacodinámicas*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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

Hay indicios de que el uso concomitante de los inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumentan el riesgo de hipotensión, hipercalemia y deterioro de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA a través del uso combinado de los inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver *Interacciones con otros medicamento y otras formas de interacción, y Propiedades farmacodinámicas*).

Si se considera que la terapia con bloqueo dual es absolutamente necesaria, sólo se deberá administrar bajo la supervisión de un especialista y sujeto al monitoreo riguroso frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

No se deberán usar de forma concomitante los inhibidores de la ECA ni bloqueantes de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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

NSV

experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy severo o terminal ($Cl_{\text{creatinina}}$ ml/min). En estos pacientes **ATACAND**[®] debe titularse cuidadosamente con controles minuciosos de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca 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 cardiaca no incluyeron pacientes con creatinina sérica >265 $\mu\text{mol/L}$ (> 3 mg / dL).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal

ATACAND[®] no ha sido estudiado en niños con un índice de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73m² (ver Posología y modo de administración).

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

El riesgo de eventos adversos, en especial hipotensión, hipercalemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) puede aumentar cuando candesartán se usa en combinación con un inhibidor de la ECA. Tampoco se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un antagonista del receptor de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones debería hacerse bajo la supervisión de un especialista y sujeto al monitoreo minucioso frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

No se deberán usar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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.

Trasplante renal

Existen indicios clínicos limitados respecto del uso de **ATACAND**[®] en pacientes que se han sometido a trasplante renal.

ESV

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.

En el caso de los niños con posible depleción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, principalmente los que padecen de alteración de la función renal), se deberá iniciar el tratamiento con **ATACAND®** bajo una rigurosa supervisión médica y se deberá considerar el uso de una dosis inicial inferior (ver *Posología y modo de administración*)

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.

Los 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.

ATACAND® contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de la glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Embarazo

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

En pacientes que ya tuvieron su menarca, se deberá evaluar la posibilidad de embarazo en forma regular. Se deberá brindar la información y/o tomar las medidas apropiadas para evitar el riesgo de exposición durante el embarazo (ver *Contraindicaciones y Embarazo y lactancia*).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Los compuestos que se han evaluado durante los estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, (por ejemplo, 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 esteroideos (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.

Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de los inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskireno está asociado con una mayor

frecuencia de eventos adversos como por ejemplo la hipotensión, hipercalemia y la disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un agente único que actúe sobre el SRAA (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, y Propiedades farmacodinámicas*).

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Fertilidad, 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 *Datos preclínicos de seguridad*).

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 en la capacidad para conducir o utilizar 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.

Incompatibilidades: No aplica.

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

ESV

dosis o edad. La interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos fue similar con Candesartán 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 *Reacciones adversas* 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
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	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)

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.

Población pediátrica

Se realizó el control de la seguridad de candesartán cilexetil en 255 niños y adolescentes hipertensos, de 6 a <18 años de edad, durante un estudio sobre la eficacia clínica, de cuatro semanas de duración y un estudio abierto de un año (ver *Propiedades farmacodinámicas*). En casi todas las distintas clases de sistemas de órganos, la frecuencia de los eventos

adversos en niños está dentro del rango frecuente/poco frecuente. Si bien la naturaleza y severidad de los eventos adversos son similares a las de los adultos (ver tabla anterior), la frecuencia de todos los eventos adversos es superior en niños y adolescentes en particular en:

- El dolor de cabeza, los mareos y la infección de las vías respiratorias superiores son 'muy frecuentes' (es decir, $\geq 1/10$) en niños y 'frecuentes' ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- La tos es 'muy frecuente' (es decir, $\geq 1/10$) en niños y 'muy rara' ($< 1/10.000$) en adultos.
- La erupción cutánea es 'frecuente' (es decir, $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y 'muy rara' ($< 1/10.000$) en adultos.
- La hipercalemia, hiponatremia y la función hepática anormal son 'poco frecuentes' ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y 'muy raras' ($< 1/10.000$) en adultos.
- La arritmia sinusal, la nasofaringitis, pirexia, son 'frecuentes' ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y el dolor bucofaringeo es 'muy frecuente' (es decir, $\geq 1/10$) en niños aunque ninguna se reportó en adultos. Sin embargo, éstas son enfermedades infantiles temporales y generalizadas.

El perfil general de seguridad para candesartán cilexetil en pacientes pediátricos no difiere significativamente de perfil de seguridad en adultos.

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 Candesartán 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 subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito

ESV

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 <i>Advertencias y Precauciones</i>)

Resultados de laboratorio

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

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 Candesartán 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. Candesartán no puede ser removido por hemodiálisis.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

ATACAND® 4 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

ATACAND® 8 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

ATACAND® 16 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

ATACAND® 32 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

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

ESV

5029



AstraZeneca 


Pais de procedencia: Suecia
Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, Södertälje, Suecia.
Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

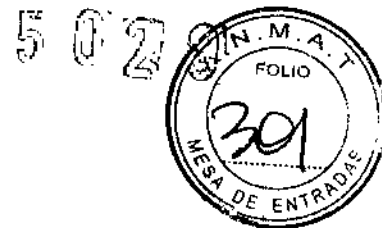
Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.

ESN


Página 17 de 17
CLAUDIA BRUNO MAGNANCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

ATACAND®

CANDESARTÁN CILEXETIL 32 mg

Comprimidos

Vía oral

Envases conteniendo 30 comprimidos.

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de **ATACAND®** 32 mg contiene: Candesartán cilexetil 32 mg; Excipientes: carmelosa cálcica; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro marrón rojizo E 172; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

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

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, Södertälje, Suecia.

Acondicionado en: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:



Nota: Los envases conteniendo 15, 20, 40 y 60 comprimidos llevarán el mismo texto.

ANGEL ID:

Template S.O.P. RA-014/01

Página 1 de 1

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

ESV



798



PROYECTO DE RÓTULO
(FOIL)
ATACAND®
CANDESARTÁN CILEXETIL 32 mg
Vía oral

Industria Sueca

Lote N°

Vencimiento:



ANGEL Doc-ID:

Template S.O.P. RA-014/01

Página 1 de 1

Jul
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
C. DIRECTORA TÉCNICA
M. N. N°12161
AstraZeneca S.A.

ESV

5029

AstraZeneca 



PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

ATACAND®

CANDESARTÁN CILEXETIL 16 mg

Comprimidos

Vía oral

Envases conteniendo 30 comprimidos.

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de **ATACAND®** 16 mg contiene: Candesartán cilexetil 16 mg; Excipientes: carmelosa cálcica; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro marrón rojizo E 172; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

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

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, Södertälje, Suecia.

Acondicionado en: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:


AstraZeneca 

Nota: Los envases conteniendo 15, 20, 40 y 60 comprimidos llevarán el mismo texto.

ANGEL ID:

Página 1 de 1

Template S.O.P. RA-014/01


CLAUDIA BRUINO MAGNASCO
GERENTE
COORDINADORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

ESV



502



PROYECTO DE RÓTULO
(FOIL)
ATACAND®
CANDESARTÁN CILEXETIL 16 mg
Vía oral

Industria Sueca

Lote N°
Vencimiento:



ANGEL Doc-ID:

Template S.O.P. RA-014/01

Página 1 de 1

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

ES2



PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

ATACAND®

CANDESARTÁN CILEXETIL 8 mg

Comprimidos

Vía oral

Envases conteniendo 30 comprimidos.

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de **ATACAND®** 8 mg contiene: Candesartán cilexetil 8 mg; Excipientes: carmelosa cálcica; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro marrón rojizo E 172; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

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

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, Södertälje, Suecia.

Acondicionado en: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:



Nota: Los envases conteniendo 15, 20, 40 y 60 comprimidos llevarán el mismo texto.

ANGEL ID:

Página 1 de 1

Template S.O.P. RA-014/01

CLAUDIA BRUNO MAGNUSCO
AFOS/SE/ATA
COORDINADORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

ESV

5029



PROYECTO DE RÓTULO
(FOIL)
ATACAND®
CANDESARTÁN CILEXETIL 8 mg
Vía oral

Industria Sueca

Lote N°
Vencimiento:



ANGEL Doc-ID:

Template S.O.P. RA-014/01

Página 1 de 1

CLAUDIA BRUNO MAGNUSCO
PROFESORA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

ESV

5029

AstraZeneca 



PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

ATACAND®

CANDESARTÁN CILEXETIL 4 mg

Comprimidos

Vía oral

Envases conteniendo 30 comprimidos.

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de **ATACAND® 4 mg** contiene: Candesartán cilexetil 4 mg; Excipientes: carmelosa cálcica; hidroxipropilcelulosa; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

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

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, Södertälje, Suecia.

Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido en Argentina por: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:

AstraZeneca 

Nota: Los envases conteniendo 15, 20, 40 y 60 comprimidos llevarán el mismo texto.

ANGEL ID:

Página 1 de 1

Template S.O.P. RA-014/01

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

ESV



5029



PROYECTO DE RÓTULO
(FOIL)
ATACAND®
CANDESARTÁN CILEXETIL 4 mg
Vía oral

Industria Sueca

Lote N°
Vencimiento:



ANGEL Doc-ID:

Template S.O.P. RA-014/01

Página 1 de 1

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

ESV