



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

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

**DISPOSICIÓN Nº 6603**

**BUENOS AIRES, 26 OCT 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016512-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TIADYL / CANDESARTÁN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 4mg - 8mg y 16mg, aprobada por Certificado Nº 46.634.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

57 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

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

**DISPOSICIÓN Nº 6603**

Que a fojas 90 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TIADYL / CANDESARTÁN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 4mg - 8mg y 16mg, aprobada por Certificado Nº 46.634 y Disposición Nº 6047/97, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 51 a 58, 59 a 66 y 67 a 74.

5. ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6047/97 los prospectos autorizados por las fojas 51 a 58, 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.

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

DISPOSICIÓN N°

6603

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.634 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016512-10-1

DISPOSICION N°

6603

js

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



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

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6603**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.634 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TIADYL / CANDESARTÁN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 4mg - 8mg y 16mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6047/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010476-97-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1091/04.-	Prospectos de fs. 51 a 58, 59 a 66 y 67 a 74, corresponde desglosar de fs. 51 a 58.-

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.634 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

**26 OCT 2010**

Expediente Nº 1-0047-0000-016512-10-1

DISPOSICIÓN Nº **6603**

js

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



6603

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Tiadyl 4 mg, 8 mg y 16 mg

Listas N° M505, M506, M507

Candesartán Cilexetil 4 mg, 8 mg y 16 mg - Expendio bajo receta - Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de 4 mg contiene: Candesartán Cilexetil 4 mg; Carboximetilcelulosa Cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Polietilenglicol 8000, c.s.

Cada comprimido de 8 mg contiene: Candesartán Cilexetil 8 mg; Carboximetilcelulosa Cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Polietilenglicol 8000; Amarillo FD&C N° 6, c.s.

Cada comprimido de 16 mg contiene: Candesartán Cilexetil 16 mg; Carboximetilcelulosa Cálcica; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidratada; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Polietilenglicol 8000, c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Hipotensor.

**INDICACIONES***Candesartán Cilexetil está indicado para el tratamiento de:*

- ✓ Hipertensión
- ✓ *Hipertensión esencial*
- ✓ *Hipertensión arterial esencial*
- ✓ *Insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ventricular izquierda ≤40%)*
- ✓ *Insuficiencia cardíaca – como tratamiento complementario a los inhibidores de la ECA o cuando los inhibidores de la ECA no son tolerados*
- ✓ *Insuficiencia cardíaca crónica (leve a moderada) cuando no es adecuada la administración de los inhibidores de la ECA*

**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, **insuficiencia cardíaca** y otras alteraciones cardiovasculares. Tiene también un rol importante en la patogénesis de la hipertrofia y daño del órgano blanco. 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 I (AT<sub>1</sub>). Candesartán Cilexetil es una prodroga para uso oral. Es rápidamente convertida a la droga activa, Candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción desde el tracto gastrointestinal. Candesartán Cilexetil es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores (AT<sub>1</sub>), con una unión estrecha y una disociación lenta del receptor. No tiene actividad agonista. Candesartán Cilexetil no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradiquinina. Ya que no tiene efecto sobre la ECA y no potencializa la bradiquinina o la sustancia P, los antagonistas del receptor de la angioten-

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

*Dr. Celina Marun*  
Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



6603

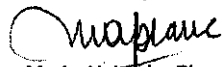
sina II difícilmente provoquen tos. Esto ha sido confirmado en estudios clínicos controlados con Candesartán Cilexetil. Candesartán Cilexetil no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular. **El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT<sub>1</sub>) produce aumentos relacionados con la dosis de los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y angiotensina II y una disminución de la concentración plasmática de la aldosterona.**

**Hipertensión:** En la hipertensión, Candesartán Cilexetil 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 en la frecuencia cardíaca.** No hay datos que indiquen una hipotensión seria o exagerada con la primera dosis o efecto de rebote al interrumpir el tratamiento. Después de la administración de una dosis única de Candesartán Cilexetil, el comienzo del efecto antihipertensivo generalmente se produce dentro de las 2 horas. Con el tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión arterial con cualquiera de las dosis, se obtiene generalmente dentro de las 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. **Un comprimido de Candesartán Cilexetil por día produce una reducción efectiva y suave de la presión arterial durante las 24 horas del intervalo de dosis, con poca diferencia entre los efectos máximos y mínimos durante el intervalo de administración. Cuando se administra Candesartán Cilexetil comprimidos junto con Hidroclorotiazida, la reducción de la presión arterial es aditiva. La administración concomitante de Candesartán Cilexetil comprimidos con Hidroclorotiazida o Amlodipina es bien tolerada.** Candesartán Cilexetil es efectivo independientemente de la edad y el sexo. **Candesartán Cilexetil tiene un efecto antihipertensivo menos pronunciado en pacientes de raza negra (por lo general, una población con renina baja) que en los pacientes de otras razas.** Candesartán Cilexetil aumenta el flujo sanguíneo renal y mantiene o aumenta la tasa de filtración glomerular mientras que se reduce la resistencia vascular renal y la fracción de filtración. **En la actualidad no existen datos sobre el efecto de Candesartán Cilexetil comprimidos sobre la progresión de la nefropatía diabética. En pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II el tratamiento de 12 semanas con 8 mg a 16 mg de Candesartán Cilexetil no tuvo efectos adversos sobre la glucemia y el perfil lipídico.**

**Insuficiencia cardíaca:** **El tratamiento con Candesartán Cilexetil reduce la mortalidad, reduce la hospitalización debido a insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, según se demostró en el programa Candesartán en insuficiencia cardíaca - Evaluación de la reducción de la morbimortalidad (CHARM). Los efectos beneficiosos de Candesartán sobre la mortalidad cardiovascular y hospitalización por ICC fueron uniformes independientemente de la edad, sexo y la medicación concomitante. Candesartán también fue eficaz en pacientes tratados con betabloqueantes e inhibidores de la ECA al mismo tiempo, y el beneficio se obtuvo ya sea que los pacientes estuvieran tomando los inhibidores de la ECA en la dosis deseada recomendada por las pautas terapéuticas o no. En pacientes con ICC y función sistólica ventricular disminuida (fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI  $\leq$ 40%), Candesartán disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar en cuña, aumenta la actividad plasmática de la renina y la concentración de la angiotensina II y disminuye los niveles de aldosterona.**

#### Propiedades farmacocinéticas

**Absorción y Distribución:** Después de la administración oral, Candesartán Cilexetil es convertido a la droga activa Candesartán. La biodisponibilidad promedio absoluta es aproximadamente del 40% después de una solución oral de Candesartán Cilexetil. **La biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es del 14%.** La concentración sérica pico pro-

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

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



6603

medio ( $C_{max}$ ) se alcanza 3 a 4 horas después de la ingesta del comprimido. Las concentraciones séricas de Candesartán aumentan linealmente al aumentar la dosis en el rango terapéutico. No se observaron diferencias en la farmacocinética del Candesartán con relación al sexo. El área bajo la curva de concentración sérica versus tiempo (AUC) del Candesartán no es afectada significativamente por los alimentos. El Candesartán se une en forma importante a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen de distribución aparente del Candesartán es de 0,1 litro/kg.

**Metabolismo y Excreción:** Candesartán se elimina principalmente sin cambios por la vía urinaria y biliar y sólo en un mínimo grado por metabolismo hepático. La vida media terminal es de aproximadamente 9 horas. No hay acumulación después de dosis múltiples. La depuración plasmática total del 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 por filtración glomerular y secreción tubular activa.** Después de una dosis oral de Candesartán Cilxetil marcado con  $C_{14}$ , **aproximadamente 26% de la dosis se excreta en la orina como Candesartán y 7% como metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis se recupera en las heces como Candesartán y el 10% como metabolito inactivo.**

**Inicianos:** En mayores de 65 años tanto la  $C_{max}$  como el AUC del Candesartán están aumentados en **aproximadamente un 50% y 80% respectivamente** en comparación con sujetos jóvenes. Sin embargo, como la respuesta de la presión arterial y la incidencia de efectos adversos son similares después de una dosis de Candesartán Cilxetil en pacientes jóvenes y ancianos.

**Compromiso renal:** En pacientes con función renal leve a moderada, la  $C_{max}$  y del AUC de Candesartán aumentaron durante la administración de dosis repetidas aproximadamente en un 50% y un 70% respectivamente, pero el  $t_{1/2}$  terminal no se alteró en comparación con pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal severa fueron aproximadamente 50 % y 110 % respectivamente. El  $t_{1/2}$  terminal de Candesartán fue aproximadamente duplicado en pacientes con insuficiencia renal severa (es decir, depuración de creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La farmacocinética **de Candesartán** en pacientes hemodializados fue similar a la de los pacientes con deterioro renal severo.

**Compromiso hepático:** En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada hubo un aumento en el AUC de Candesartán de un 23%.

#### **POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Hipertensión:** Una dosis sugerida de comienzo es de 4 a 8 mg una vez al día. La dosis de TIADYL recomendada para el mantenimiento, es de 8 mg ó 16 mg una vez por día. El efecto antihipertensivo máximo se obtiene dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento. En pacientes que comienzan con 8 mg que requieren una mayor reducción de la presión arterial, se recomienda incrementar a una dosis máxima de 16 mg. Una dosis inicial de 16 mg también es bien tolerada. La terapia se ajustará de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. **En pacientes con una menor reducción óptima de la presión arterial con TIADYL, se recomienda la combinación con un diurético tiazida.**

**Hipertensión esencial:** La dosis inicial recomendada es de 8 mg una vez al día. El rango posológico aprobado es de 8 a 32 mg - **Hipertensión arterial esencial:** La dosis inicial recomendada es de 8 mg una vez al día.

**Ancianos:** La dosis inicial es de 4 mg en pacientes ancianos con funcionamiento renal y hepático normales. En presencia de insuficiencia renal ó hepática, se recomienda una dosis inicial de 2 mg. La dosis deberá ajustarse según respuesta.

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

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





**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con una disminución leve a moderada de la función renal (depuración de creatinina  $>30$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup> de superficie corporal). En pacientes con severo compromiso renal (depuración de creatinina  $30$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup> de superficie corporal), la experiencia clínica es limitada y se deberá considerar una menor dosis inicial (de  $2$  a  $4$  mg). La dosis deberá ajustarse según respuesta. Candesartán Cilexetil no está recomendada en pacientes con insuficiencia severa o terminal (depuración de creatinina  $<15$  ml/minuto).

**Insuficiencia hepática:** Se recomienda una dosis inicial de  $2$  a  $4$  mg una vez por día en pacientes con enfermedad hepática crónica leve a moderada. La dosis deberá ajustarse a respuesta. Hasta ahora no se dispone de experiencia en pacientes con una función hepática severamente deteriorada (ejemplo, pacientes cirróticos)

**Terapia concomitante:** Candesartán Cilexetil puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos (ver Farmacodinamia).

**Uso en niños:** La eficacia y seguridad de Candesartán Cilexetil no ha sido establecida en niños.

**Insuficiencia cardíaca: Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI  $\leq$  40%):** La dosis inicial recomendada es de  $4$  mg una vez al día. El rango posológico aprobado es de  $4$  a  $32$  mg.

**Empleo en geriatría:** No es necesario ajustar la dosis. Véase Precauciones, Hiperpotasemia.

**Pacientes pediátricos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Candesartán Cilexetil en niños.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis. Véase Precauciones, Hiperpotasemia.

**Insuficiencia hepática: Leve a moderada:** No es necesario ajustar la dosis.

### **CONTRAINDICACIONES**

Candesartán Cilexetil está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al Candesartán o sus análogos.

Embarazo: Candesartán Cilexetil no deberá ser usado durante el embarazo. Por su potencial de efectos adversos en el niño, la lactancia deberá discontinuarse si el uso de Candesartán Cilexetil es considerado esencial para la madre.

### **PRECAUCIONES**

**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, **azoemia**, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. No puede excluirse la posibilidad de efectos similares con 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 aterosclerosis cerebrovascular podría resultar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

**Estenosis de la arteria renal:** Otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, por ejemplo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), pueden aumentar la urea y creatinina séricas en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o estenosis de la arteria renal en un riñón único. Se puede prever un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

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

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

6603



**Hipotensión:** Puede producirse hipotensión durante el tratamiento con Candesartán Cilexetil en pacientes con insuficiencia cardíaca. Al igual que con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también puede producirse en pacientes hipertensos con depleción del volumen intravascular como en el caso de los pacientes que reciben altas dosis de diuréticos. Se deberá observar precaución al iniciar el tratamiento debiendo corregirse la hipovolemia.

**Hiperpotasemia:** De acuerdo con la experiencia con otros agentes que alteran el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración concomitante de Candesartán Cilexetil con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros productos medicinales que pueden aumentar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina) puede elevar el potasio sérico en pacientes hipertensos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Candesartán Cilexetil pueden presentar hiperpotasemia. Durante el tratamiento con Candesartán Cilexetil en pacientes con insuficiencia cardíaca, se recomiendan controles periódicos del potasio sérico, especialmente cuando se administre concomitantemente con inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio tales como la Espironolactona.

**Insuficiencia renal:** Cuando se administre Candesartán Cilexetil comprimidos a pacientes con insuficiencia renal, deberán realizarse controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy severa o terminal ( $Cl_{\text{creatinina}} < 15 \text{ ml/min}$ ) es escasa. En estos pacientes se deberá ajustar cuidadosamente la dosis de Candesartán Cilexetil con monitoreo riguroso de la presión arterial. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir evaluaciones periódicas de la función renal. Durante el ajuste de la dosis de Candesartán Cilexetil se recomiendan controles de los niveles séricos de creatinina y potasio.

**Hemodiálisis:** Durante la diálisis, la presión arterial puede ser particularmente sensible al bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub>, debido al volumen plasmático reducido y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, la dosis de Candesartán Cilexetil deberá ajustarse cuidadosamente con estrecho monitoreo de la presión arterial en pacientes en hemodiálisis.

**Transplante renal:** No hay experiencia con la administración de Candesartán Cilexetil en pacientes con un transplante renal reciente.

**Anestesia y cirugía:** Puede producirse hipotensión durante la anestesia y cirugía en pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. En muy raras ocasiones la hipotensión puede llegar a ser tan severa para justificar el empleo de fluidos intravenosos y/o vasopresores.

**Estenosis de válvula aórtica y mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:** Como con otros vasodilatadores, se indica especial cuidado en pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral hemodinámicamente relevante o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

**Hiperaldosteronismo primario:** Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto no se recomienda la administración de Candesartán Cilexetil comprimidos.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

 **Abbott**

6603



**Se han registrado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Debido a que puede producirse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, se recomienda un estrecho control de los niveles séricos de litio durante el tratamiento concomitante.** No se han identificado interacciones de significancia clínica para Candesartán Cilexetil. Los compuestos que han sido investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen Hidroclorotiazida, Warfarina, Digoxina, anticonceptivos orales (por ejemplo Etinilestradiol/Levonorgestrel), Glibenclámid, Nifedipina y *Enalapril*. Candesartán es eliminado sólo en un mínimo grado a través del metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles indican que no existe efecto en la CYP2C9 y CYP3A4, **pero hasta el momento se desconoce el efecto sobre otras isoenzimas del citocromo P450.** Basados en los datos in vitro, no se esperaría que ocurran interacciones in vivo con drogas cuyo metabolismo dependa de las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. Los efectos antihipertensivos de Tiadyl pueden ser potenciados por otros **productos medicinales con propiedades reductoras de la presión arterial.**

**Diuréticos ahorradores de potasio:** De acuerdo con la experiencia con otros productos medicinales que alteran el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros productos medicinales que pueden aumentar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina sódica) puede elevar el potasio sérico.

**Interacción droga-alimento:** La biodisponibilidad de Candesartán no es afectada por los alimentos.

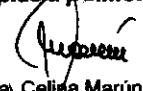
**Hallazgos de laboratorio:** En general, no hay influencias clínicas de importancia de Candesartán en variables de rutina de laboratorio. **Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado leves disminuciones en la hemoglobina. Se ha observado elevación de la creatinina, urea o potasio y disminución del sodio.** Incrementos en la TGP fueron reportados como eventos adversos levemente más frecuentes con Candesartán Cilexetil que con placebo (1,3% VS 0,5%). **Normalmente** no son necesarios los monitoreos de rutina de laboratorio en pacientes que están recibiendo Candesartán Cilexetil. **Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa, deberán considerarse controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina.**

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:** **No se ha evaluado el efecto de Candesartán Cilexetil sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas pero en base a sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que Candesartán Cilexetil afecte dicha capacidad. Al conducir vehículos u operar maquinarias deberá tenerse en cuenta que a veces los pacientes pueden sufrir mareos o cansancio durante el tratamiento.**

#### ADVERTENCIAS

**Embarazo y Lactancia:** **Los datos de la utilización de Candesartán Cilexetil en mujeres embarazadas son muy limitados e insuficientes como para permitir conclusiones sobre los riesgos potenciales para el feto cuando se administra durante el primer trimestre.** La perfusión renal fetal que es dependiente del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, comienza en el segundo trimestre. Además, el riesgo para el feto aumenta si Tiadyl es administrado durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. **Cuando se administran medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, pueden causar daño fetal y neonatal (hipotensión, disfunción renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia craneal, retardo del crecimiento intrauterino) y la muerte. También se han descrito casos de hipoplasia pulmonar, anormal-**

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

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



6603



**dades faciales y contracturas de las extremidades. Los estudios en animales con Candesartán Cilixetil han demostrado daño fetal y neonatal tardío en el riñón. Se cree que el mecanismo estaría farmacológicamente mediado a través de los efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.** Por lo tanto, el producto no debe ser utilizado durante el embarazo. Si se produjera embarazo durante el tratamiento, la medicación debe ser interrumpida. No se sabe si el Candesartán es excretado en la leche materna. Debido al potencial de efectos adversos sobre el niño, la lactancia debe interrumpirse si se considera que la administración de Tiadyl es esencial para la madre.

### **REACCIONES ADVERSAS**

**Estudios clínicos en el tratamiento de la hipertensión:** En estudios clínicos en los que se comparó Candesartán con placebo, Tiadyl fue bien tolerado y con un perfil de efectos adversos comparable con placebo. Los efectos adversos fueron en general leves y transitorios. Generalmente las reacciones adversas no están asociadas con la dosis, edad o sexo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue similar en ambos grupos con Candesartán Cilixetil (3.1%) y placebo (3.2%). **En un análisis combinado de los datos de estudios clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas comunes (>1/100) con una incidencia de por lo menos 1% más elevada con Candesartán Cilixetil que la incidencia observada con placebo:**

- ✓ **Infecciones e infestaciones: Infección respiratoria**
- ✓ **Trastornos del sistema nervioso: Mareos/vértigo, náuseas**

**Estudios clínicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca:** El perfil de reacciones adversas con Candesartán Cilixetil en pacientes con insuficiencia cardíaca se correlaciona con la farmacología del medicamento y el estado de salud de los pacientes. En el programa clínico CHARM, que comparó Candesartán Cilixetil en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), el 21,0% de los pacientes del grupo Candesartán Cilixetil y el 16,1% del grupo placebo suspendió el tratamiento debido a eventos adversos. Las reacciones adversas comúnmente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) observadas fueron:

- ✓ **Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipertensión**
- ✓ **Trastornos vasculares: Hipotensión**
- ✓ **Trastornos renales y urinarios: disfunción renal**
- ✓ **Hallazgos de laboratorio: Aumento de la creatinina, urea y potasio. Se recomiendan controles periódicos de los niveles séricos de creatinina y potasio.**

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

- ✓ **Trastornos hemolinfáticos: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis**
- ✓ **Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipertensión, hiponatremia**
- ✓ **Trastornos hepato biliares: Elevación de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis**
- ✓ **Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito**
- ✓ **Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo: Dorsalgia**
- ✓ **Trastornos renales y urinarios: Disfunción renal, incluida insuficiencia renal en pacientes sensibles**

### **SOBREDOSIS**

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

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



6603



**Síntomas:** Aunque no hay experiencia de sobredosis con Candesartán Cilexetil, basados en consideraciones farmacológicas, las principales manifestaciones de una sobredosis de Candesartán Cilexetil probablemente sean hipotensión sintomática y vértigo. **En Informes de casos de sobredosis de hasta 672 mg de Candesartán Cilexetil, la recuperación de los pacientes no tuvo complicaciones.** Manejo: Si se produjera hipotensión sintomática, deberá instituirse un tratamiento sintomático y el monitoreo de los signos vitales. El paciente debe ser acostado con las piernas elevadas. Si esto no fuese suficiente, se debe aumentar el volumen plasmático mediante por ejemplo, la infusión de solución salina isotónica. Si las medidas mencionadas no son suficientes, pueden ser administradas drogas simpaticomiméticas. **Candesartán no es eliminado por hemodiálisis.**

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

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

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

#### ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.

**MATENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

#### PRESENTACION

Tiadyl se presenta en envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46634 - Elaborado por Abbott Laboratories Argentina S.A. Ing Butty 240, Piso 13°, (C1001ABF), Ciudad de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan - Ptdo. de Florencio Varela - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica

Fecha de última revisión: Agosto 2010

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

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