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

DISPOSICIÓN N° 7216

BUENOS AIRES, 19 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015436-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DACTEN D 8 mg/12,5 mg - DACTEN D 16 mg/12,5 mg / CANDESARTAN CILEXETIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 8 mg – 12,5 mg; 16 mg – 12,5 mg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 50.222.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 167 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DACTEN D 8 mg/12,5 mg - DACTEN D 16 mg/12,5 mg / CANDESARTAN CILEXETIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 8 mg – 12,5 mg; 16 mg – 12,5 mg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 50.222 y Disposición Nº 2077/02, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 11 a 58.

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2077/02 los prospectos autorizados por las fojas 11 a 26, 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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.222 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 Nº 1-0047-0000-015436-11-5

DISPOSICIÓN Nº 7216

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

nc

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7216 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.222 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2077/02.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición Nº 2077/02.-	Prospectos de fs. 11 a 58, corresponde desglosar de fs. 11 a 26.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.222 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 19 OCT 2011 del mes de .....

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

Expediente Nº 1-0047-0000-015436-11-5

DISPOSICIÓN Nº 7216

nc

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

DACTEN D
CANDESARTÁN CILEXETIL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula
Cada comprimido de **DACTEN D 8/12,5 mg** contiene:
Candesartán cilexetil 8,00 mg, Hidroclorotiazida 12,50 mg.
Excipientes: polietilenglicol 4000 10,00 mg; lactosa monohidrato 146,44 mg; almidón de maíz 40,00 mg; povidona K-30 10,40 mg; croscarmelosa sódica 8,00 mg; hidroxipropilcelulosa (L) 20,00 mg; estearato de magnesio 4,00 mg; talco 5,66 mg.

Cada comprimido de **DACTEN D 16/12,5 mg** contiene:
Candesartán cilexetil 16,00 mg, Hidroclorotiazida 12,50 mg.
Excipientes: glicolato sódico de almidón 6,00 mg; polietilenglicol 6000 10,00 mg; lactosa monohidrato 43,05 mg; lactosa CD Quest 50,00 mg; povidona 23,21 mg; laurilsulfato de sodio 6,00 mg; hidroxipropilcelulosa LH 11 83,74 mg; talco 8,00 mg; amarillo laca D&C Nº 10 1,50 mg.

Acción terapéutica
Hipotensor. Diurético.
Código ATC: C09DA06.

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

Propiedades farmacológicas
Acción farmacológica
La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, quininasa II). La angiotensina II es el principal agente vasopresor del sistema renina angiotensina, con efectos que comprenden la vasoconstricción, la estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, la estimulación cardíaca, y la absorción renal del sodio. Candesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo selectivo de la unión de la angiotensina II al receptor AT_1 en muchos tejidos, tales como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Por lo tanto, su acción es independiente de las vías para la síntesis de la angiotensina II.
Si bien en muchos tejidos se encuentra un receptor AT_2, éste no parece estar asociado a la homeostasis cardiovascular. Candesartán tiene mucho mayor afinidad por el receptor AT_1 (>10.000 veces), que por el receptor AT_2.
El bloqueo del sistema renina angiotensina con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de

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

angiotensina), que inhiben la biosíntesis de angiotensina II de la angiotensina I, es ampliamente usado en el tratamiento de la hipertensión. Los IECA también inhiben la degradación de la bradiquinina, una reacción también catalizada por ECA. Debido a que Candesartán no tiene efecto sobre la ECA (quininasa II), no afecta la respuesta a la bradiquinina. Hasta el momento se desconoce si esto tiene o no relevancia clínica. Candesartán no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos de conocida relevancia en la regulación cardiovascular.
El bloqueo de los receptores para angiotensina II inhibe la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el aumento resultante de la actividad de la renina plasmática y de angiotensina II no reduce el efecto de candesartán sobre la presión arterial.
Candesartán inhibe, de forma dosis dependiente, el efecto vasopresor de la infusión de angiotensina II. Luego de una semana con una dosis diaria de 8 mg de candesartán cilexetil, el efecto vasopresor fue inhibido en aproximadamente un 90 % en el pico, con 50 % de inhibición persistente a las 24 hs.
Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I y angiotensina II, y la actividad de la renina plasmática aumentaron en forma dosis dependiente luego de una dosis única y con dosis repetidas de candesartán cilexetil en sujetos sanos, hipertensos y con insuficiencia cardíaca. La actividad de la ECA no fue alterada en sujetos sanos luego de dosis repetidas. La administración diaria de hasta 16 mg de candesartán cilexetil a sujetos sanos, no influyó en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, pero se observó una disminución sérica de la misma cuando se administró candesartán cilexetil 32 mg en pacientes hipertensos. A pesar del efecto de candesartán cilexetil sobre la secreción de aldosterona, se observó muy poco efecto sobre la concentración sérica de potasio.

Hipertensión
Adultos
En estudios con dosis múltiples en pacientes hipertensos, no hubo cambios clínicos significativos en la función metabólica, incluyendo los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, glucosa o ácido úrico. En un estudio de 12 semanas, en 161 pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) e hipertensión, no se observaron cambios en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}).

Insuficiencia cardíaca
En pacientes con insuficiencia cardíaca, candesartán ≥ 8 mg provocó una disminución de la resistencia vascular sistémica y la presión de enclavamiento capilar pulmonar.
La hidroclorotiazida es un diurético de tipo tiazida. Las tiazidas afectan los mecanismos renales tubulares de reabsorción, incrementando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. De manera indirecta, la acción diurética de la hidroclorotizida reduce el volumen plasmático, con los consiguientes incrementos en la actividad de la renina plasmática, incremento de la secreción de la aldosterona, incremento de la pérdida de potasio por orina y la reducción del potasio sérico. El enlace renina-aldosterona es mediado por la angiotensina II, de modo que la administración conjunta de un antagonista de los receptores de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con esos diuréticos.
Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas.

Farmacocinética
Absorción:
Candesartán cilexetil
El candesartán cilexetil es hidrolizado a candesartán durante su absorción en el tracto gastrointestinal.

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

PHOENIX

Distribución:
Candesartán cilexetil
El volumen de distribución de candesartán es de 0,13 l/kg. Candesartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (más del 99 %) y no penetra en los eritrocitos. La unión a proteína es constante a concentraciones de candesartán en plasma que se encuentran muy por encima del rango logrado con las dosis recomendadas. Se ha demostrado en ratas que candesartán cruza escasamente la barrera hematoencefálica, si es que lo hace. También se ha demostrado en ratas que candesartán cruza la barrera placentaria y se distribuye en el feto.
Hidroclorotiazida
La hidroclorotiazida cruza la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica y se excreta a través de la leche materna.

Metabolismo y Eliminación:
Candesartán cilexetil
El clearence plasmático total de candesartán es de 0,37ml/min/kg., con un clearence renal de 0,19 ml/min/kg. Cuando el candesartán es administrado oralmente, aproximadamente el 26 % de la dosis se excreta en orina sin metabolizar. Luego de una dosis oral de candesartán radiomarcado con ^{14}C, aproximadamente el 33 % de radioactividad es recuperada en orina y el 67 % en heces. Luego de una administración intravenosa de candesartán radiomarcado con ^{14}C, aproximadamente el 59 % de la radioactividad es recuperada en orina y el 36 % en heces. La excreción biliar contribuye a la eliminación de candesartán.
Hidroclorotiazida
La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero es eliminada por los riñones rápidamente. Al menos 61% de la dosis oral es eliminada sin cambios dentro de las 24 horas.

Características en grupos especiales de pacientes
Adultos
Candesartán cilexetil
El candesartán cilexetil es bioactivado en forma rápida y completa a candesartán por la hidrólisis del éster durante su absorción desde el tracto gastrointestinal. Candesartán se elimina principalmente sin cambios por la vía urinaria y biliar (heces). Experimenta metabolismo hepático por O-desetilación a un metabolito inactivo. La vida media de eliminación de candesartán es de aproximadamente 9 horas. Luego de su administración, sea esta única o repetida, la farmacocinética de candesartán es lineal para las dosis orales hasta los 32 mg de candesartán cilexetil. Ni el candesartán ni su metabolito inactivo se acumulan en suero luego de dosis diarias repetidas.
La biodisponibilidad absoluta de candesartán luego de administrar una dosis oral de candesartán cilexetil, se estimó en un 15 %. Luego de la ingestión del comprimido, el pico plasmático ($C_{máx}$) se alcanza a las 3 o 4 horas. La comida con un alto contenido graso no afecta la biodisponibilidad de candesartán luego de la administración de candesartán cilexetil.
Hidroclorotiazida
En seguimientos de los niveles de plasma por al menos 24 horas, se ha observado que la vida media en plasma varía entre 5,6 y 14,8 horas.

Pacientes pediátricos
Candesartán cilexetil
En niños de 1 a 17 años de edad, los niveles de plasma son mayores en más de 10 veces en el pico (aproximadamente a las 4 horas) que 24 horas después de una dosis única.

Laboratorios Phoenix S.A.
María Victoria Larraguí
Co-Directora Técnica MP. 1557
APODERADA

PHOENIX

Los niños de 1 a < 6 años de edad, que recibieron 0,2 mg/kg experimentaron una exposición similar a la de los adultos que habían recibido 8 mg.
Los niños mayores de 6 años experimentaron una exposición similar a la de los adultos que habían recibido la misma dosis.
La farmacocinética [$C_{máx}$ y ABC, (área bajo la curva)] no fue modificada en función de la edad, el sexo o el peso corporal.
La farmacocinética de candesartán cilexetil no ha sido investigada en pacientes pediátricos de menos de 1 año de edad.
A partir de los estudios de determinación de la dosis de candesartán cilexetil, se advirtió un incremento dosis dependiente en la concentración de candesartán en plasma.
El sistema renina angiotensina tiene un papel fundamental en el desarrollo renal. Se ha comprobado que el bloqueo del sistema renina angiotensina conduce a un desarrollo renal anormal en ratones muy jóvenes. Candesartán está contraindicado en niños menores a 1 año de edad. La administración de drogas que actúan directamente sobre el sistema renina angiotensina puede alterar el desarrollo renal normal.

Ancianos
Candesartán cilexetil
La farmacocinética de candesartán ha sido estudiada en pacientes añosos (≥ 65 años) y en ambos sexos. Tanto la $C_{máx}$ como el ABC de candesartán resultaron superiores (la $C_{máx}$ fue aproximadamente 50 % mayor y el ABC, aproximadamente 80 % mayor) en los pacientes mayores en comparación con sujetos más jóvenes a quienes se les había administrado la misma dosis. La farmacocinética de candesartán fue lineal en los sujetos añosos, y ni candesartán ni su metabolito inactivo se acumularon en el suero de estos sujetos luego de dosis diarias únicas administradas de forma repetida. No es necesario un ajuste inicial de la dosis.

Género
No hay diferencia en la farmacocinética de candesartán entre hombres y mujeres.

Insuficiencia renal
Candesartán cilexetil
En pacientes hipertensos con insuficiencia renal, las concentraciones séricas de candesartán fueron elevadas. Luego de dosis repetidas, el ABC y la $C_{máx}$ fueron aproximadamente el doble en pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73m^2) comparado con pacientes con función renal normal. La farmacocinética de candesartán en pacientes hipertensos en hemodiálisis es similar a la de aquellos pacientes hipertensos con deterioro renal severo. Candesartán no se elimina mediante hemodiálisis. No es necesario un ajuste inicial de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
En pacientes con insuficiencia cardíaca y deterioro renal, el ABC 0-72h fue 36 % y 65 % superior en insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente. La $C_{máx}$ fue 15 % y 55 % superior en insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente.
La farmacocinética de candesartán no ha sido determinada en niños con insuficiencia renal.
Los diuréticos tiazídicos son eliminados por los riñones, con una vida media de 5 a 15 horas. En un estudio de pacientes con función renal deteriorada (media de aclaramiento de creatinina de 19 ml/min), la vida media de eliminación de la hidroclorotiazida se extendió a 21 horas.

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

Insuficiencia hepática

Candesartán cilexetil

La farmacocinética de candesartán luego de una única dosis de 16 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada fue comparada con la de voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) se observó un incremento del 30 % en el ABC mientras que en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) el incremento fue del 145 %. Con respecto al $C_{máx}$, el incremento fue del 65 % en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 73 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se estudió la farmacocinética de candesartán cilexetil en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con deterioro hepático moderado se debe considerar iniciar el tratamiento en una dosis menor, tal como 8 mg. Si se selecciona una dosis inicial más baja, no se recomienda este producto para la titulación inicial ya que no es posible administrar la dosis inicial apropiada de candesartan cilexetil.

Los diuréticos tiazídicos deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático.

Insuficiencia cardíaca

Candesartán cilexetil

La farmacocinética de candesartán fue lineal en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase II y III de la NYHA), luego de la administración de candesartán cilexetil en dosis de 4, 8 y 16 mg. Luego de dosis repetidas, el ABC fue aproximadamente el doble en estos pacientes comparado con pacientes sanos más jóvenes. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca es similar a la de voluntarios sanos añosos.

Posología y modo de administración

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

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

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

Los efectos colaterales (ver *Advertencias*) de candesartán cilexetil suelen ser infrecuentes e independientes de la dosis; los de la hidroclorotiazida son una combinación de fenómenos dependientes de la dosis (principalmente hipocalemia) y fenómenos independientes de la dosis (como por ejemplo, la pancreatitis), donde los primeros son mucho más comunes que los segundos.

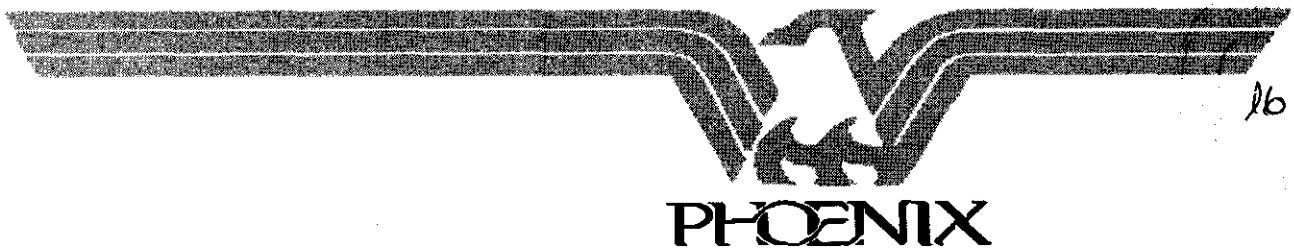
La terapia con cualquier combinación de candesartán cilexetil e hidroclorotiazida estará asociada con ambos conjuntos de efectos colaterales independientes de la dosis.

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

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

Pacientes con deterioro renal: los tratamientos usuales de administración de DACTEN D pueden continuar hasta que el aclaramiento de creatinina del paciente sea mayor a 30 ml/min. En pacientes

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



con un deterioro renal mayor, se prefieren los diuréticos de asa a las tiazidas, de modo que se desaconseja el uso de DACTEN D.
Pacientes con deterioro hepático: los tratamientos usuales de administración de DACTEN D pueden continuar en pacientes con deterioro hepático leve. En pacientes con deterioro hepático moderado se debe considerar iniciar el tratamiento con DACTEN D en una dosis menor, tal como 8 mg. Si se selecciona una dosis inicial más baja para candesartán cilexetil, no se recomienda DACTEN D para la titulación inicial ya que no es posible administrar la dosis inicial apropiada. (Ver *Propiedades farmacológicas, Características en grupos especiales de pacientes, Insuficiencia hepática*).
Los diuréticos tiazídicos deben ser usados con precaución en pacientes con deterioro hepático; por lo tanto, se deben extremar los cuidados al dosificar DACTEN D.
DACTEN D puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.
DACTEN D puede ser administrado con o sin alimentos.

Contraindicaciones
Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes
Debido a su componente de hidroclorotiazida, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otros derivados de la sulfonamida.

Advertencias
Morbilidad y mortalidad fetal / neonatal
Las drogas que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal, y muerte cuando son administradas a la mujer embarazada. Se han reportado varios casos en el mundo de pacientes que habían recibido inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Con respecto a la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado casos de toxicidad fetal y neonatal en niños nacidos de mujeres en tratamiento con candesartán durante el embarazo. Cuando se detecta el embarazo, candesartán debe discontinuarse tan pronto como sea posible.
El uso de drogas que actúan directamente sobre el sistema renina angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo ha sido asociado con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión arterial, hipoplasia neonatal de cráneo, anuria, daño renal reversible e irreversible y muerte. También se ha reportado oligohidramnios, presuntamente vinculado al deterioro de la función renal fetal; el oligohidramnios en este contexto ha sido asociado con contractura de los miembros fetales, deformación craneofacial, e hipoplasia pulmonar. También se reportó prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino y conducto arterioso permeable, aunque se desconoce si estas condiciones estuvieron relacionadas con la exposición al fármaco.
Estos efectos adversos no parecen resultar de la exposición intrauterina al fármaco que se ha limitado al primer trimestre. Las madres cuyos embriones y fetos son expuestos a un antagonista de los receptores de la angiotensina II sólo durante el primer trimestre también deben ser advertidas de ello. No obstante, apenas se conoce el embarazo, el profesional debe requerir que la paciente discontinúe el uso de candesartán tan pronto como sea posible.
En muy pocos casos (probablemente con frecuencia menor a uno en mil embarazos) no se encuentra otra alternativa terapéutica al fármaco que actúa sobre el sistema renina angiotensina. En estos infrecuentes casos, las madres deben ser informadas acerca de los posibles riesgos sobre sus fetos y deben someterse a ultrasonidos seriados para evaluar el ambiente intraamniótico.
Si se observa oligohidramnios, candesartán debe ser discontinuado a menos que se considere de importancia vital para la madre. Se puede requerir una prueba de tolerancia a las contracciones

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

(CST, por su sigla en inglés de contraction stress testing), una prueba de estrés fetal (NST, por su sigla en inglés de nonstress test) o el perfil biofísico (BPP, por su sigla en inglés de biophysical profiling), según la semana de gestación. No obstante, tanto pacientes como médicos deben saber que es posible que el oligohidramnios no aparezca sino hasta después de que el feto haya sufrido daño irreversible.
Los niños con historia de exposición *in útero* a antagonistas de los receptores de la angiotensina II, deben ser observados estrictamente debido al riesgo de hipotensión arterial, oliguria e hipercalemia. Si se presenta oliguria, se debe dirigir la atención al mantenimiento de la presión arterial y perfusión renal. Se pueden requerir transfusiones o diálisis para revertir la hipotensión arterial y/o para compensar la disfunción renal.

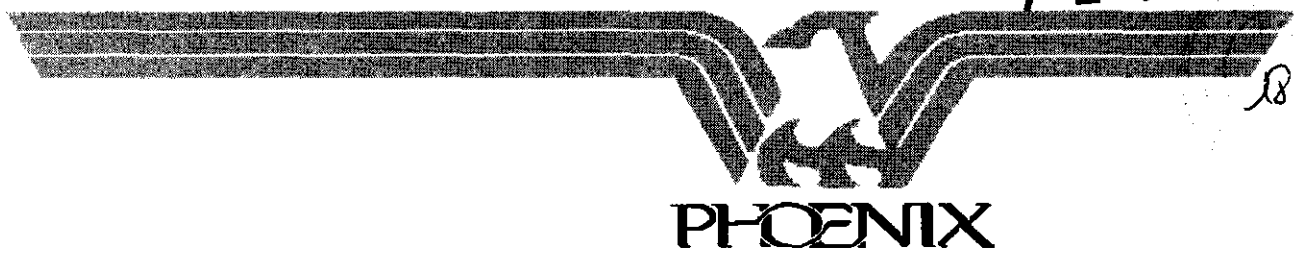
Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida
No hubo evidencia de teratogenicidad u otros efectos adversos en el desarrollo embriofetal cuando se administró por vía oral candesartán cilexetil solo o en combinación con hidroclorotiazida a ratones, ratas o conejos en gestación. Para ratones, la dosis máxima de candesartán cilexetil fue de 1000 mg/kg/día (alrededor de 150 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos [MRHD, por su sigla en inglés]*). Para las ratas, la dosis máxima de candesartán cilexetil fue de 100 mg/kg/día (alrededor de 31 veces la MRHD*). Para conejos, la dosis máxima de candesartán cilexetil fue de 1 mg/kg/día (una dosis de toxicidad reproductiva cercana a la mitad de la MRHD*). En cada uno de los estudios, la hidroclorotiazida fue evaluada al mismo nivel de dosis (10 mg/kg/día, alrededor de 4, 8 y 15 veces la MRHD* en ratones, ratas y conejos, respectivamente). No hubo evidencia de daño a los fetos o embriones de ratas o ratones en los estudios en los que se administró hidroclorotiazida sola a ratas o ratones en gestación en dosis de hasta 1000 y 3000 mg/kg/día, respectivamente.
* Dosis comparadas en base al área de superficie corporal. Se considera que la MRHD es 32 mg para candesartán cilexetil y 12,5 mg para hidroclorotiazida.

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

Hipotensión
Basados en los eventos adversos informados en la totalidad de los estudios de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, rara vez se observó una reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con hipertensión no complicada tratados con candesartán cilexetil e hidroclorotiazida (0,4%). El inicio de la terapia antihipertensiva puede causar hipotensión sintomática en pacientes con depleción de volumen o de sodio, es decir, en pacientes fuertemente tratados con diuréticos o en pacientes en diálisis. Estas condiciones deben corregirse antes de la administración de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, o si se comienza el tratamiento, éste debe administrarse bajo estricta supervisión médica.
Si se verifica hipotensión arterial, el paciente debe ser puesto en posición supina y, si es necesario, se le debe administrar una infusión intravenosa de solución salina. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para la continuación del tratamiento, que podrá restablecerse cuando la presión arterial se haya normalizado.

Hidroclorotiazida
Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

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



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

Deterioro de la función hepática

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

Reacción de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden tener lugar en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con dichos antecedentes.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha informado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Interacción con litio

En general, se debe evitar administrar tiazidas en forma concomitante con litio (ver *Precauciones, Interacciones medicamentosas, Hidroclorotiazida, Litio*).

Precauciones

General

Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida

En estudios clínicos de varias dosis de candesartán cilexetil e hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que desarrollaron hipocalemia (potasio sérico < 3,5 mEq/l) fue de 2,5 % en comparación con 2,1 % para placebo; la incidencia de la hipercalemia (potasio sérico > 5,7 mEq/l) fue de 0,4 % en comparación con 1,0 % para placebo. Ningún paciente tratado con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida 16/12,5 mg o 32/12,5 mg fue discontinuado debido a incrementos o reducciones en el potasio sérico. En general, la combinación de candesartán cilexetil e hidroclorotiazida no tuvo un efecto clínico significativo sobre el potasio sérico.

Candesartán

Cirugía mayor/Anestesia: durante una cirugía mayor y anestesia puede ocurrir hipotensión arterial en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluso candesartán, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente la hipotensión es severa y, en esos casos, hay que garantizar la posibilidad de utilización de fluidos intravenosos o vasopresores.

Hidroclorotiazida

Se deben realizar determinaciones periódicas de electrolitos plasmáticos a intervalos apropiados a fin de detectar un posible desequilibrio electrolítico.

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

PHOENIX

Todos los pacientes que reciben terapia con tiazidas deben ser observados a fin de detectar signos de desequilibrio en los fluidos o electrolitos: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipocalemia. Las determinaciones de electrolitos en suero y en orina son particularmente importantes cuando el paciente está vomitando excesivamente o recibiendo fluidos parenterales. Los signos o síntomas de advertencia de desequilibrio de fluidos y electrolitos, independientemente de la causa, incluyen sequedad en la boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, confusión, convulsión, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.
Puede desarrollarse hipocalemia, especialmente con diuresis brusca, cuando existe cirrosis o luego de una terapia prolongada. La interferencia con la ingesta adecuada de electrolitos por vía oral también contribuye con la hipocalemia. La hipocalemia puede causar arritmia cardíaca y también sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (como por ejemplo, aumento de la irritabilidad ventricular).
Aunque cualquier déficit de cloruro tiende a ser leve y no suele requerir tratamiento específico, excepto en circunstancias extraordinarias (como en caso de enfermedad hepática o renal), puede requerirse el reemplazo del cloruro en el tratamiento de la alcalosis metabólica.
En pacientes edematosos puede presentarse hiponatremia por dilución cuando el clima es caluroso; la terapia apropiada es la restricción de agua, en lugar de la administración de sal, excepto en casos infrecuentes en que la hiponatremia amenace la vida. Ante la real depleción de sal, corresponde una terapia de reemplazo apropiado.
En ciertos pacientes que reciben terapia con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse gota aguda.
En pacientes diabéticos puede requerirse un ajuste de las dosis de insulina o agentes hipoglucémicos por vía oral. Con diuréticos de tipo tiazidas puede presentarse hiperglucemia. Es por ello que la diabetes mellitus puede hacerse manifiesta durante la terapia con tiazidas.
Los efectos antihipertensivos de la droga pueden aumentar en pacientes que han sido sometidos a una simpatectomía.
Si el deterioro renal progresivo se torna evidente, se debe considerar detener o discontinuar la terapia diurética.
Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción de magnesio por orina; esto puede causar hipomagnesemia.
Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio. Las tiazidas pueden causar un aumento ligero e intermitente de las concentraciones séricas de calcio en ausencia de los desórdenes conocidos del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede ser un signo de hiperparatiroidismo latente. Antes de efectuar las pruebas para evaluar la función paratiroidea, deberá discontinuarse el tratamiento con fármacos tiazídicos.
La terapia con diuréticos tiazídicos puede estar asociada a concentraciones incrementadas de colesterol y triglicéridos.

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

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

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

Deterioro de la función renal

Candesartán cilexetil

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden esperarse cambios en la función renal en algunos pacientes en tratamiento con candesartán. En aquellos pacientes cuya función renal puede depender de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (como por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca severa) el tratamiento con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina, ha sido asociado con oliguria y/o hiperazoemia progresiva y (raramente) con falla renal aguda y/o muerte. Se pueden anticipar resultados similares en pacientes tratados con candesartán.

En estudios con IECA en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, se informaron incrementos de los niveles séricos de creatinina o nitrógeno ureico (BUN) en sangre. No hay estudios sobre el uso a largo plazo de candesartán en pacientes con estenosis de la arteria renal uni o bilateral, pero se pueden esperar resultados semejantes.

Hidroclorotiazida

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en caso de enfermedad renal severa. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar la azoemia. Es posible que se desarrollen efectos acumulativos de la droga en pacientes con función renal deteriorada.

Deterioro de la función hepática

En base a los datos farmacocinéticos que demuestran aumentos significativos en el ABC y la $C_{máx}$ de candesartán en pacientes con deterioro moderado de la función hepática, debe considerarse administrar una dosis baja inicial al inicio del tratamiento en estos pacientes.

Interacciones medicamentosas

Candesartán cilexetil

No se han identificado interacciones de importancia clínica en los estudios en los que el candesartán cilexetil fue administrado junto con gliburida, nifedipina, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, y anticonceptivos orales en voluntarios sanos o administrado junto con enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase II y III de la NYHA). Dado que candesartán no es metabolizado en forma significativa por el sistema citocromo P450, y que a concentraciones terapéuticas no tiene efecto sobre las enzimas del P450, no es de esperarse la interacción con drogas que inhiben o son metabolizadas por estas enzimas.

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

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

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

PHOENIX

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

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

Hidroclorotiazida
Cuando se las administra de manera concomitante las siguientes drogas pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:
Alcohol, barbitúricos o anestésicos: puede agravarse la hipotensión ortostática.
Fármacos antidiabéticos (agentes orales e insulina): puede ser necesario el ajuste de la dosis de fármacos antidiabéticos.
Otros fármacos antihipertensivos: potenciación o efecto aditivo.
Resinas de colestiramina y colestipol: la absorción de hidroclorotiazida está reducida en presencia de resinas de intercambio aniónico. Con sólo una dosis, las resinas de colestiramina o colestipol se unen con la hidroclorotiazida y reducen su absorción desde el tracto gatrointestinal hasta 85 y 43 % respectivamente.
Corticoesteroides, hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por su sigla en inglés): intensificación de la depleción de electrolitos, particularmente hipocalemia.
Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): posible descenso en la repuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para eliminar el efecto presor.
Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo, tubocuranina): posible potenciación de la respuesta al relajante muscular.
Litio: en general, no debe ser administrado en forma concomitante con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y acentúan el riesgo de toxicidad por litio. Consulte el prospecto en el paquete de los preparados con litio antes de usarlos con Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida.
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): en algunos pacientes, la administración de un agente antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diuréticos, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio y de asa. Por lo tanto cuando se emplea candesartán cilexetil/hidroclorotiazida y AINEs de manera concomitante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente a fin de determinar si se ha obtenido el efecto deseado.

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

PHOENIX

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

Suplementos de potasio

Se debe advertir al paciente que recibe candesartán cilexetil/hidroclorotiazida que no debe utilizar suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio sin antes consultar al médico que lo prescribe.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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

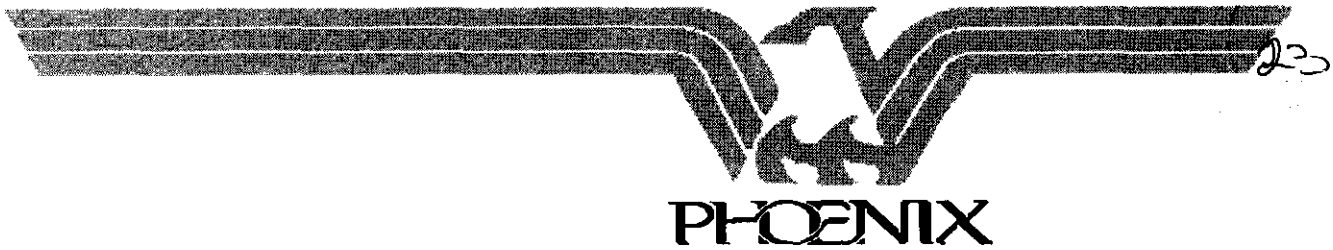
Candesartán cilexetil o candesartán (el metabolito activo), en combinación con la hidroclorotiazida, dieron positivo en el ensayo de aberración cromosómica en cultivos *in vitro* de células de pulmón de hámster chino (CHL, por su sigla en inglés) y en el estudio de mutagenicidad de linfoma de ratón. La combinación de candesartán cilexetil / hidroclorotiazida resultó negativa en el test de Ames de mutagenicidad microbiana, en el ensayo de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata, en el de aberraciones cromosómicas en médula de rata y en el de micronúcleos en médula de ratón. Candesartán y su metabolito dieron positivo para genotoxicidad en el ensayo de aberración cromosómica en cultivos *in vitro* de células de pulmón de hámster chino (CHL). Ninguno de los compuestos resultó positivo en el Test de Ames de mutagénesis microbiana o en el ensayo de células *in vitro* de linfoma de ratón. Candesartán (pero no su metabolito) también fue evaluado *in vivo* en el ensayo de micronúcleos en ratón e *in vitro* en el ensayo de mutagenicidad en ovario de ratón chino (CHO, por su sigla en inglés), con resultados negativos en ambos casos. Candesartán cilexetil fue evaluado en el test de Ames, en los ensayos de cultivo *in vitro* de células de linfoma de ratón y el ensayo *in vivo* de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata, y en el test *in vivo* de micronúcleos de ratón, con resultados negativos en todos los casos. Candesartán cilexetil no fue evaluado con el ensayo de aberración cromosómica CHL ni con el de mutagenicidad CHO.

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

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

La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en los estudios con ratas hembras y machos que habían recibido dosis orales de hasta 300 mg/kg/día (83 veces la dosis máxima diaria en humanos de 32 mg en base al área de superficie corporal).

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



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

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

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

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

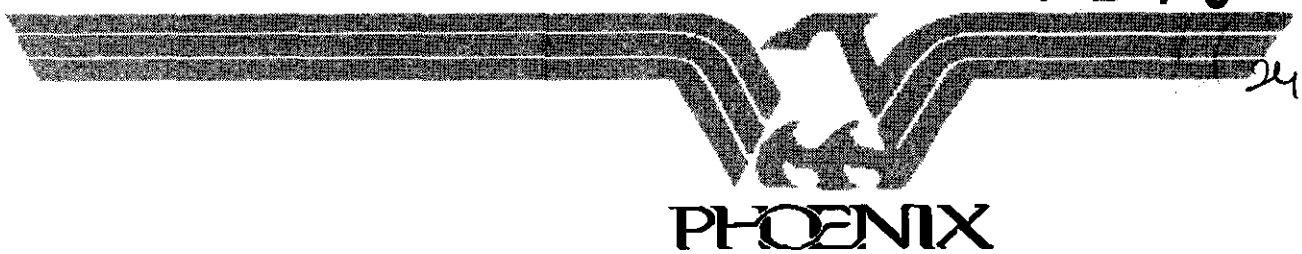
Uso en pediatría
No se ha establecido su seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos
Del número total de sujetos involucrados en los estudios clínicos de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida (2831), 611 de los sujetos (22%) tenían 65 años o más, mientras que 94 (3%) eran de 75 años o mayores. No se observaron diferencias generales en la seguridad y efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes añosos y más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos añosos.

Uso en insuficiencia hepática y renal
Se sabe que la hidroclorotiazida es excretada sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a estas drogas puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada.

<u>Reacciones adversas</u>
Candesartán cilexetil/hidroclorotiazida
La seguridad de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida ha sido evaluada en más de 2800 pacientes tratados por hipertensión. Más de 750 de estos pacientes fueron estudiados por al menos seis meses y más de 500 pacientes fueron tratados por al menos un año. Las experiencias adversas en general han sido de naturaleza leve y transitoria, y sólo en pocos casos han requerido la discontinuación de la terapia. La incidencia total de eventos adversos reportada con candesartán

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



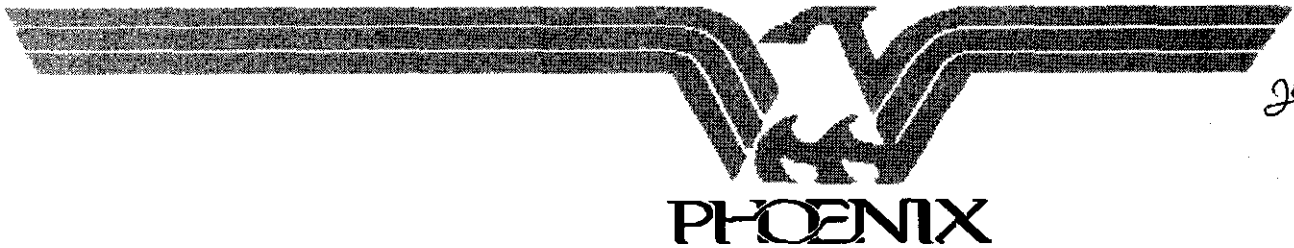
cilexetil/hidroclorotiazida fue comparable a la del placebo. La frecuencia general de las experiencias adversas no estuvo relacionada con la dosis, la edad, el género o la raza.
En ensayos controlados por placebo que incluyeron 1089 pacientes tratados con diversas combinaciones de candesartán cilexetil (dosis entre 2 y 32 mg) e hidroclorotiazida (dosis entre 6,25 y 25 mg) y 592 pacientes tratados con placebo, los eventos adversos, sean o no atribuidos al tratamiento, que ocurrieron en más de 2 % de los pacientes tratados con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida y que fueron más frecuentes para candesartán cilexetil/hidroclorotiazida que para el placebo fueron:
Trastorno del sistema respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (3,6% vs 3,0%).
Generales: dolor de espalda (3,3% vs. 2,4%); síntomas similares a los de la influenza (2,5% vs. 1,9%).
Sistema nervioso central/periférico: mareo (2,9% vs. 1,2%).
La frecuencia del dolor de cabeza fue mayor que 2 % (2,9%) en pacientes tratados con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida pero fue menos frecuente que la tasa en pacientes tratados con placebo (5,2%).

Otros eventos adversos que se han informado, sean o no atribuidos al tratamiento, con una incidencia de 0,5 % o mayor entre los más de 2800 pacientes tratados con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en todo el mundo incluyeron:
Generales: daño infligido, fatiga, dolor, dolor de pecho, edema periférico, astenia.
Sistema nervioso central y periférico: vértigo, parestesia, hipoestesia.
Desórdenes respiratorios: bronquitis, sinusitis, faringitis, tos, rinitis, disnea.
Desórdenes del sistema musculoesquelético: artralgia, mialgia, artrosis, artritis, calambres en las piernas, ciatalgia.
Desórdenes del sistema gastrointestinal: náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastritis, gastroenteritis, vómitos.
Desórdenes metabólicos y nutricionales: hiperuricemia, hiperglucemia, hipocalemia, incremento del nitrógeno ureico, creatina fosfocinasa.
Desórdenes del sistema urinario: infección del tracto urinario, hematuria, cistitis.
Desórdenes del sistema hepático/biliar: función hepática anormal, incremento de los niveles de transaminasas.
Trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca: taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, bradicardia.
Desórdenes psiquiátricos: depresión, insomnio, ansiedad.
Desórdenes cardiovasculares: electrocardiograma anormal.
Trastornos de la piel y faneras: eczema, aumento de la sudoración, prurito, dermatitis, rash.
Desórdenes hematológicos: epistaxis.
Desórdenes del sistema inmunológico: infección, infección viral.
Desórdenes de la visión: conjuntivitis.
Trastornos vestibulares y de la audición: tinnitus.

Otros eventos reportados con menos frecuencia incluyen: angina de pecho, infarto de miocardio y angioedema.

Candesartán cilexetil
Otras experiencias adversas que se han reportado con candesartán cilexetil, sin considerar las causas, fueron:

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA



25

Generales: fiebre.
Desórdenes nutricionales y metabólicos: hipertrigliceridemia.
Desórdenes psiquiátricos: somnolencia.
Desórdenes urinarios: albuminuria.
Durante la comercialización de candesartán cilexetil raramente se han reportado las siguientes reacciones adversas:
Digestivos: funcionamiento hepático anormal y hepatitis.
Hematológicos: neutropenia, leucopenia y agranulocitosis.
Desórdenes nutricionales y metabólicos: hipercalemia, hiponatremia.
Renales: deterioro de la función renal, insuficiencia renal.
Trastornos de la piel y faneras: prurito y urticaria.
Se han reportado infrecuentes casos de rabdomiólisis en pacientes que recibieron bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

Hidroclorotiazida
Otras experiencias adversas que se han reportado con hidroclorotiazida, sin considerar las causas, fueron:
Generales: debilidad.
Cardiovasculares: hipotensión, incluso hipotensión ortostática (que puede estar agravada por alcohol, barbitúricos, anestésicos o drogas antihipertensivas).
Digestivos: pancreatitis, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), sialoadenitis, calambres, constipación, irritación gástrica, anorexia.
Hematológicos: anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.
Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angiitis necrosante (vasculitis y vasculitis cutánea), distress respiratorio, incluso neumonitis y edema pulmonar, fotosensibilidad, urticaria, púrpura.
Metabólicas: desequilibrio electrolítico, glucosuria.
Musculoesqueléticas: espasmo muscular.
Del sistema nervioso / psiquiátricas: inquietud.
Renales: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.
Piel: eritema multiforme, incluso síndrome Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, incluso necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.
De los sentidos: visión borrosa transitoria, xantopsia.
Urogenitales: impotencia.

Valores de laboratorio
En los trabajos clínicos controlados, raramente ha habido cambios en los parámetros estándar de laboratorio que puedan asociarse con la administración de candesartán cilexetil/hidroclorotiazida.
Creatinina, nitrógeno ureico en sangre: con baja frecuencia se observaron pequeños incrementos en nitrógeno ureico en sangre (BUN, por su sigla en inglés) y creatinina sérica. Un paciente debió discontinuar candesartán cilexetil/hidroclorotiazida debido al incremento del nitrógeno ureico en sangre. Ningún paciente debió discontinuar el tratamiento debido al incremento de la creatinina.
Hemoglobina y hematocrito: se observaron pequeños descensos en la hemoglobina y hematocrito (una disminución promedio de aproximadamente 0,2 g/dl y 0,4 de porcentaje en volumen, respectivamente) en pacientes tratados exclusivamente con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, pero raramente fueron de importancia clínica.
Potasio: se observó una pequeña reducción (reducción media de 0,1 mEq/l) en pacientes tratados con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida. En estudios controlados por placebo, se informó

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

PHOENIX

hipocalemia en 0,4% de los pacientes tratados con candesartán cilexetil/hidroclorotiazida en comparación con 1,0% de los pacientes tratados con hidroclorotiazida o 0,2% de los pacientes que recibieron placebo.
Tests de la función hepática: se han observado aumentos ocasionales de las enzimas del hígado y/o la bilirrubina sérica.

Sobredosificación
No se observó letalidad en los estudios de toxicidad aguda en ratones, ratas y perros, a los que se les administró dosis orales de hasta 2000 mg/kg de candesartán cilexetil. En ratones que recibieron dosis orales únicas del metabolito primario, candesartán, la dosis letal mínima fue mayor a 1000 mg/kg pero menor a 2000 mg/kg.
La manifestación más probable de sobredosis de candesartán sería hipotensión, mareos y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si el paciente presenta hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento de soporte.
Candesartán no se elimina mediante hemodiálisis.
Tratamiento: en el tratamiento de la sobredosis, se debe tener en cuenta la posibilidad de sobredosis con múltiples drogas, interacciones entre drogas y la alteración en la farmacocinética del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación
Conservar a temperatura ambiente, hasta 30 °C.

Presentación
Se presenta en envases conteniendo 15, 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.222.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
E-mail: info@phoenix.com.ar

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

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

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