

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ATACAND® 16 mg (Candesartán cilexetilo)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	16 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 2 blísteres de PVC/PVDC/AL con 14 tabletas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. Producto terminado
<b>Fabricante, país:</b>	ASTRAZENECA S.A. DE C.V., Ciudad de México, México. Acondicionador primario y secundario
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-03-191-C09
<b>Fecha de Inscripción:</b>	12 de diciembre de 2003
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Candesartán cilexetilo	16,0 mg
Lactosa monohidratada	81,4 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Adultos

Hipertensión esencial.

Insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq$  40%, cuando no se tiene tolerancia a los inhibidores de la ECA o como terapia adicional a los inhibidores de la ECA en pacientes que se presentan con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar de haber recibido terapia óptima cuando no se toleran los antagonistas del receptor mineralocorticoide.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción hepática grave y/o colestasis.

Embarazo y lactancia.

Candesartán está contraindicado en pacientes con angioedema hereditario o en aquellos que han desarrollado angioedema durante el tratamiento previo con un inhibidor de la ECA o con antagonistas pacientes diabéticos. de los receptores de angiotensina II.

El uso concomitante de los inhibidores de la ECA o de antagonistas de los receptores de

angiotensina II con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y pacientes diabéticos.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Hipersensibilidad/Angioedema

En pacientes tratados con candesartán se han observado muy inusualmente casos de angioedema en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. En estos casos, Atacand debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente hasta que se resuelva la inflamación. Los pacientes con un historial de angioedema no relacionada con la terapia antihipertensiva pudieran estar expuestos a un riesgo mayor de angioedema inducido por la terapia con Atacand (consulte "Contraindicaciones").

General

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia renal congestiva o enfermedad renal graves, incluyendo estenosis de la arteria renal), se han observado cambios tales como hipotensión aguda, azotemia, oliguria o inusualmente insuficiencia renal aguda durante el tratamiento concomitante con medicamentos que actúan sobre este sistema.

Pudiera ocurrir hipotensión durante el tratamiento con Atacand de pacientes con insuficiencia cardíaca. Según lo descrito con respecto a otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pudiera ocurrir hipotensión en pacientes con depleción de volumen. La hipovolemia debe corregirse antes de empezar el tratamiento, y este debe iniciarse bajo estricta supervisión médica.

Tal y como ocurre con todos los agentes antihipertensivos, una disminución excesiva en la presión arterial en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad cerebrovascular aterosclerótica pudiera llevar a infarto al miocardio o a accidentes cerebrovasculares.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de los inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y una disminución en la función renal (incluyendo la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del RAAS a través del uso concomitante de inhibidores de la ECA, de antagonistas de los receptores de angiotensina II, o aliskiren (consulte sección "Interacciones").

Cuando se considere absolutamente necesaria la terapia con bloqueo dual del RAAS solo debe procederse bajo la supervisión de un especialista y con un monitoreo cercano de la función renal, de los niveles de electrolitos y de la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (p.ej. Atacand) no deben usarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

De igual forma, tampoco se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un antagonista del receptor mineralocorticoide y Atacand. Dichas combinaciones solo deben usarse bajo supervisión del especialista y con un monitoreo cercano de la función renal, de los niveles de electrolitos y de la presión arterial (consulte "Contraindicaciones").

Pacientes con estenosis de la arteria renal

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, como por ejemplo los inhibidores de la ECA, pudieran aumentar los niveles de urea en la sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en riñón único. Esto también pudiera ocurrir con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

#### Insuficiencia renal

Tal y como ocurre con otros agentes que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pudieran anticiparse cambios en la función renal en pacientes susceptibles bajo Atacand.

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave que reciben tratamiento con Atacand, debe considerarse un monitoreo periódico de los niveles de potasio y creatinina. Se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (consulte "Dosis/Administración"). Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy grave o en etapa terminal (es decir, depuración de creatinina < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> BSA).

La función renal debe revisarse periódicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Durante la titulación de la dosis, se recomienda el monitoreo de la creatinina sérica y del potasio.

#### Trasplante renal

Existe evidencia clínica limitada con relación al uso de Atacand en pacientes con trasplante renal.

#### Estenosis de la válvula aórtica y mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Tal y como ocurre con el uso de otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes que padecen de estenosis de la válvula aórtica o mitral hemodinámicamente relevante o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

#### Hipercalemia

Basado en la experiencia con otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de Atacand con diuréticos ahorradores de potasio, los medicamentos que contienen potasio (como suplemento o como sustitución de sal de potasio) y otras sustancias que aumentan las concentraciones de potasio (p.ej. heparina, cotrimoxazol) pudiera llevar a un aumento en los niveles séricos de potasio en pacientes hipertensos.

Pudiera ocurrir hipercalemia en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Atacand. Durante el tratamiento con Atacand en pacientes con insuficiencia cardíaca, se recomienda el monitoreo periódico del potasio sérico, especialmente cuando se toma de forma concomitante con inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio tales como espironolactona.

#### Anestesia y procedimientos quirúrgicos

En el caso de pacientes tratados con antagonistas de los receptores de angiotensina II, pudiera ocurrir hipotensión durante la anestesia y durante procedimientos quirúrgicos debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Muy inusualmente, la hipotensión pudiera ser tan grave como para justificar la administración intravenosa de líquidos y/o un vasopresor.

#### Atacand contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tomar en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

#### **Efectos indeseables:**

## Tratamiento de la hipertensión

Estudios clínicos controlados han demostrado que Atacand exhibe un perfil de efectos adversos comparable con placebo. En general, los eventos adversos fueron leves y transitorios. La incidencia de eventos adversos no tiene asociación con la dosis, edad o género. La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue más o menos similar para candesartán cilexetilo (2.4%) y placebo (2.6%).

## Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de eventos adversos de Atacand en pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con la farmacología de la sustancia activa y el estatus de salud de los pacientes. En el programa del estudio clínico CHARM que comparó Atacand en dosis de hasta 32 mg (n=3.803) con placebo (n=3.796), un 21% del grupo de candesartán cilexetilo y un 16.1% del grupo con placebo interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

## Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infecciones respiratorias

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy inusuales: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy inusuales: hipercalemia\*, hiponatremia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo/vértigo, cefalea

Muy inusuales: vértigo\*

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes (solo frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca): hipotensión

Trastornos respiratorios

Muy inusuales: tos\*

Trastornos gastrointestinales

Muy inusuales: náuseas

Trastornos hepatobiliares

Muy inusuales: aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis

Trastornos de la piel

Muy inusuales: angioedema, salpullido, urticaria, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: dolor en la espalda

Muy inusuales: artralgia, mialgia

Trastornos renales y de la orina

Muy inusuales: insuficiencia renal\* incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (consulte "Advertencias y precauciones").

## Investigaciones

Muy inusuales: aumento en los niveles de creatinina, urea y potasio\*

\* Se han observado estos eventos adversos en casos muy inusuales en la experiencia poscomercialización en pacientes hipertensos, pero de forma frecuente en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Otros eventos adversos observados durante los estudios de hipertensión clínica son: dolor en el pecho, albuminuria, fiebre, parestesia, taquicardia, palpitaciones, aumento de la creatinina fosfoquinasa, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, epistaxis, ansiedad, depresión, disnea, hematuria, angina de pecho, edema e infarto al miocardio.

Las relaciones causales de estos eventos adversos con candesartán cilexetilo no son claras.

#### Laboratorio

En general, Atacand no tuvo influencia clínicamente relevante sobre los valores de rutina en laboratorio. Con respecto a otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se ha observado una ligera disminución en la hemoglobina. Se han observado aumentos en la creatinina, urea o potasio, así como una disminución en el sodio.

Se observó un aumento ligeramente más frecuente en el ALAT sérico (S-GPT) bajo Atacand con respecto a placebo (1.3% vs. 0.5%). No se requiere monitoreo de rutina en pruebas de laboratorio en el caso de pacientes hipertensos tratados con Atacand.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (consulte "Advertencias y precauciones").

#### Posología y modo de administración:

Atacand se toma una sola vez al día, con o sin alimentos.

Dosis en hipertensión	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Adultos	8 mg una vez al día	Dosis máxima diaria de 8-32 mg*
Dosis en caso de insuficiencia cardíaca	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Adultos	Tableta de 4 mg una sola vez al día	Tableta de 32 mg una sola vez al día**

\* Se recomienda la combinación con un diurético tiazida en pacientes que presenten una reducción insuficiente de la presión arterial bajo Atacand.

\*\* La titulación se realiza a intervalos de al menos 2 semanas, doblando la respectiva dosis hasta llegar a una dosis objetivo de 32 mg o hasta la dosis máxima tolerada (consulte "Advertencias y precauciones").

#### Aplicación de medicamentos de forma concomitante

Atacand puede administrarse con otros agentes antihipertensivos y con otros medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, incluyendo los inhibidores de la ECA, beta-bloqueadores, diuréticos y digitálicos, o una combinación de estos medicamentos.

#### Instrucciones para dosis especiales

Uso en pacientes de edad avanzada: No se necesita ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada.

Uso en la insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis inicial en pacientes con reducción leve a moderada de la función renal (es decir, depuración de creatinina de 30-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> del área de la superficie corporal). Existe experiencia clínica limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal). La dosis inicial debería ser 4 mg (consulte "Advertencias y precauciones").

No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio, y Atacand, y solo debe considerarse luego de un análisis cuidadoso del potencial beneficio y de los riesgos potenciales.

Uso en la insuficiencia hepática: Se recomienda la titulación de dosis en pacientes con enfermedad hepática crónica leve a moderada. Debe considerarse una dosis inicial inferior de 4 mg. Atacand no debe administrarse en pacientes con disfunción hepática grave y/o colestasis (consulte "Contraindicaciones").

Uso en niños y adolescentes: no se recomienda el uso de Atacand tabletas en niños y adolescentes entre 0-17 años.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Los estudios de interacción in vitro indican que CYP2C9 y CYP3A4 no son inhibidas por candesartán.

Con base en datos provenientes de ensayos in vitro, no se esperan interacciones in vivo bajo medicamentos cuyo metabolismo sea dependiente de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 del citocromo P450.

Entre las sustancias activas investigadas en estudios de farmacocinética clínica tenemos la hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, contraceptivos orales (p.ej. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina y enalapril. No se identificaron interacciones de relevancia clínica en estos estudios.

En virtud de que la mayoría de las enzimas involucradas en el metabolismo de acenocoumarol y fenprocoumona son desconocidas y que no se ha estudiado la interacción con candesartán cilexetilo, se recomienda precaución cuando se tome candesartán cilexetilo de forma concomitante con estos medicamentos. Es necesario realizar un monitoreo cercano de la coagulación en la sangre (tiempo de protrombina) al menos al inicio del tratamiento, al momento de interrumpirlo y en caso de modificaciones en la dosis.

Se ha observado un aumento reversible en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad de litio durante la administración concomitante de litio e inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina-II, incluyendo Atacand. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo cercano de las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante. El riesgo de toxicidad de litio puede aumentar adicionalmente durante el uso concomitante de diuréticos y Atacand.

Pudiera ocurrir una reducción en la hipotensión con la administración concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina-II, incluyendo Atacand, en conjunto con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico u otros AINES no selectivos.

La combinación de inhibidores de la ECA o de antagonistas de los receptores de angiotensina-II con AINES no esteroideos pudiera llevar a un aumento en el riesgo de agravamiento de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda. Particularmente en pacientes con insuficiencia renal existente, también pudiera presentarse elevación de los niveles séricos de potasio. La combinación de fármacos antes mencionada debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada y debe monitorearse la función renal al inicio del tratamiento y periódicamente durante este último.

El efecto antihipertensivo de Atacand pudiera ampliarse mediante la coadministración de otros antihipertensivos.

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

(consulte “Advertencias y precauciones”).

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

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

El uso de Atacand está contraindicado durante el embarazo (consulte “Contraindicaciones”). Los pacientes que reciben tratamiento con Atacand deben estar conscientes de esto antes de considerar cualquier embarazo, de forma que puedan discutirse las opciones apropiadas con su médico tratante. En caso de confirmarse el embarazo, el tratamiento con Atacand debe interrumpirse inmediatamente y, en caso de resultar apropiado, deberá implementarse una terapia alternativa.

En seres humanos, se sabe que los antagonistas de los receptores de angiotensina-II inducen efectos tóxicos sobre el feto (insuficiencia de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y sobre el neonato (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia).

#### **Lactancia**

Se desconoce si candesartán se excreta en la leche humana. Sin embargo, se ha encontrado candesartán presente en la leche de ratas. Atacand no debe administrarse durante la lactancia. Para excluir potenciales efectos adversos sobre los niños lactantes, se recomienda que la lactancia se interrumpa en caso de que el tratamiento con Atacand resulte esencial (consulte la sección de “Contraindicaciones”).

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No existen estudios sobre el efecto de Atacand con respecto a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la posible ocurrencia de efectos no deseados (mareos, cansancio), se recomienda precaución al momento de conducir vehículos y usar máquinas.

#### **Sobredosis:**

##### **Síntomas**

En función de consideraciones farmacológicas, es probable que una sobredosis de Atacand se manifieste en la forma de hipotensión y mareo. En reportes de casos individuales con candesartán cilexetilo bajo dosis de hasta 672 mg, los pacientes se recuperaron.

##### **Manejo**

En caso de ocurrir hipotensión debe iniciarse el tratamiento sintomático, así como monitorearse los signos vitales. El paciente debe ser colocado en posición de decúbito supino con las piernas elevadas. En caso de que esto no sea suficiente, el volumen en plasma debe aumentarse mediante una infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Pudiera administrarse un agente sinpatomimético en caso de que todas estas medidas resulten ser insuficientes. Candesartán no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C09CA06

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, Antagonistas de angiotensina II, Monodrogas.

##### **Mecanismo de acción**

La angiotensina II es la hormona vasoactiva primaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un rol significativo en la patofisiología de la hipertensión,

insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardiovasculares. Igualmente desempeña un rol importante en la patogénesis de la hipertrofia y en el daño del órgano blanco. Los efectos fisiológicos mayores de la angiotensina II, como por ejemplo la vasoconstricción, la estimulación de aldosterona, la regulación de la homeostasis de sal y agua, y la estimulación del crecimiento celular, son mediados a través de los receptores tipo 1 (AT<sub>1</sub>)

Candesartán cilexetilo es un profármaco idóneo para la ingesta oral. Se convierte rápidamente a la sustancia activa, candesartán, mediante hidrólisis de ésteres durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartán es un antagonista de los receptores de angiotensina-II selectivo para los receptores AT<sub>1</sub> y sin actividad agonista. Candesartán muestra una unión estrecha al receptor y una disociación lenta de este último.

Candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I a la angiotensina II y degrada la bradiquinina. En virtud de que no existe un efecto sobre la degradación de quininas, o sobre el metabolismo de otras sustancias tales como la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de los receptores de angiotensina-II estén asociados a la tos. Esto ha sido confirmado en estudios clínicos controlados que compararon Atacand con inhibidores de la ECA. Candesartán no se une o bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia en la regulación cardiovascular.

El efecto antagonístico del receptor de angiotensina II (AT<sub>1</sub>) resulta en un aumento dependiente de la dosis en los niveles plasmáticos de renina, angiotensina I y de angiotensina II. La concentración plasmática de aldosterona disminuye.

## Farmacodinámica

### Hipertensión

#### Adultos

En la hipertensión, Atacand ocasiona una reducción dependiente de la dosis y una reducción duradera en la presión arterial. La acción antihipertensiva se debe a una disminución en la resistencia periférica total, mientras que el ritmo cardíaco, el volumen sistólico y el gasto cardíaco no se ven afectados. No existen indicios de hipotensión grave o exagerada de primera dosis o de un efecto rebote luego de la cesación del tratamiento.

Luego de la administración de una dosis única, el inicio del efecto antihipertensivo ocurre generalmente dentro de 2 horas. A medida que el tratamiento continúa, la reducción máxima en la presión arterial se logra dentro de 4 semanas y puede mantenerse con tratamiento de largo plazo. Atacand genera una reducción eficaz en la presión arterial a lo largo de todo el intervalo de dosis de 24 horas, con una razón valle/pico que justifica la administración una sola vez al día. Atacand puede tomarse como monoterapia o, en caso de respuesta insuficiente, en combinación con otros agentes antihipertensivos, tales como diuréticos tiazidas y antagonistas de dihidropiridina calcio. Atacand es eficaz por igual en todos los pacientes, con independencia de su edad y género.

Atacand tiene efectos hemodinámicos sobre los riñones. Aumenta el flujo sanguíneo a nivel renal y mantiene constante o aumenta la tasa de filtración glomerular, mientras que reduce la resistencia renovascular y la fracción de filtración.

En pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II, 12 semanas de tratamiento con Atacand 8 mg a 16 mg no muestra efectos sobre la glucosa en la sangre o sobre el perfil de lípidos.

En el estudio SCOPE (Estudio sobre Cognición y Pronóstico en Personas de Edad Avanzada), se investigaron los efectos del tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetilo sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad, la función cognitiva y la calidad de vida en 4.937 pacientes de edad avanzada (en edades comprendidas entre los 70-89 años) con hipertensión (presión arterial sistólica de 160-179 mmHg y/o presión arterial diastólica de 90-99 mmHg).

La tabla muestra los resultados del estudio para el criterio de valoración primario (eventos cardiovasculares mayores) y sus componentes. Ambos regímenes de tratamiento llevaron a una reducción eficaz en la presión arterial sistólica y diastólica y fueron generalmente bien tolerados. Se demostró que la función cognitiva y la calidad de vida se mantenían bien en ambos brazos del estudio.

	N° de pacientes con un primer evento			
	Candesartán cilexetilo* (N=2477)	Grupo de control* (N=2460)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor p
Eventos cardiovasculares mayores	242	268	0.89 (0.75-1.06)	0.19
Mortalidad cardiovascular	145	152	0.95 (0.75-1.19)	0.63
Accidente cerebrovascular no fatal	68	93	0.72 (0.53-0.99)	0.04
Infarto al miocardio no fatal	54	47	1.14 (0.77-1.68)	0.52

\* Cualquier tratamiento antihipertensivo previo se estandarizó frente a hidroclorotiazida 12.5 mg una vez al día antes de la aleatorización. En caso de valores persistentes en la presión arterial sistólica de  $\geq 160$  mmHg y/o de la presión arterial diastólica de  $\geq 90$  mmHg, se administró otro tratamiento antihipertensivo adicionalmente al medicamento del estudio con doble cegamiento (candesartán cilexetilo 8-16 mg o placebo una sola vez al día). Este tratamiento adicional se administró en el 49% de los pacientes en el grupo con candesartán cilexetilo y en el 66% de los pacientes en el grupo de control.

#### Insuficiencia cardíaca

En un estudio hemodinámico sobre 174 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (CHF) y función sistólica deprimida del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, LVEF  $\leq 40\%$ ), Atacand redujo la resistencia vascular sistémica y la presión pulmonar capilar.

El efecto de candesartán sobre la mortalidad y la morbilidad fue investigado en dos estudios multinacionales, controlados por placebo, con doble cegamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV y LVEF  $\leq 40\%$ ), quienes fueron tratados bien con candesartán (n=2028) o con una combinación de candesartán y de inhibidor de la ECA (n=2548). Los pacientes bajo terapia basal óptima fueron asignados aleatoriamente bien a placebo o a Atacand (titulado desde 4 mg o 8 mg una vez al día hasta 32 mg una vez al día o hasta la dosis más alta tolerada, dosis media de 23 mg) y seguidos por una mediana de 40 meses. Luego de 6 meses de tratamiento, el 60% de los pacientes que aún tomaban candesartán cilexetilo (89%) estaban recibiendo la dosis meta de 32 mg.

El criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca crónica se redujo significativamente con

candesartán (razón de riesgo (RR) 0.77, 95% IC 0.67-0.89,  $p < 0.001$ ) y con candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (RR 0.85, 95% IC 0.75-0.96,  $p=0.011$ ). Esto se corresponde con una reducción del riesgo relativo del 23% y del 15%, respectivamente.

El criterio de valoración compuesto de mortalidad por cualquier causa o de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca crónica también se redujo significativamente con candesartán (RR 0.80, 95% IC 0.70-0.92,  $p=0.001$ ) y candesartán en combinación con un inhibidor de la ECA (RR 0.87, 95% IC 0.78-0.98,  $p=0.021$ ).

La mortalidad por cualquier causa en el análisis agrupado de ambos estudios resultó en una RR de 0.88, 95% IC 0.79-0.98,  $p=0.018$ .

El tratamiento con Atacand llevó a una mejora en la clase funcional de NYHA en ambos estudios ( $p=0.008$  y  $p=0.020$  respectivamente).

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### Absorción y distribución

Luego de la administración oral, candesartán cilexetilo se convierte a la sustancia activa candesartán. La media de biodisponibilidad absoluta de candesartán luego de la administración oral de una solución de candesartán cilexetilo es de aproximadamente el 40%. La biodisponibilidad relativa de la formulación de la tableta en comparación con la solución es de aproximadamente el 34% con muy poca variabilidad.

La media del pico de concentración sérica ( $C_{max}$ ) se logra entre 3 y 4 horas luego de la ingesta de la tableta. La concentración sérica de candesartán aumenta de forma lineal con dosis incrementales dentro del rango de la dosis terapéutica. No se han observado diferencias relacionadas con el género en la farmacocinética de candesartán. El área bajo la concentración sérica versus la curva de tiempo (ABC) de candesartán no se ve afectada de forma significativa por los alimentos.

Candesartán se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas. El volumen aparente de la distribución de candesartán es de 0.1 l/kg.

#### Metabolismo y eliminación

Candesartán se excreta principalmente sin alteraciones a través de la orina y de la bilis y se elimina en menor medida únicamente mediante metabolismo hepático (CYP2C9). La vida media terminal de candesartán es de aproximadamente 9 horas. No existe acumulación luego de administración múltiple.

La depuración total en plasma de candesartán es cercana a 0.37 ml/min/kg, con una depuración renal cercana a 0.19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartán ocurre tanto mediante filtración glomerular como por secreción tubular activa.

Luego de la administración oral única de candesartán cilexetilo marcado con  $^{14}C$ , aproximadamente el 26% de la dosis se excreta en la orina como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo. Aproximadamente el 56% de la dosis administrada se recupera en las heces como candesartán y el 10% como un metabolito inactivo.

#### Cinética en grupos específicos de pacientes

##### Pacientes con insuficiencia renal

Adultos: En pacientes con disfunción renal leve a moderada se observó un aumento de aproximadamente el 50% en la  $C_{max}$  y de aproximadamente el 70% en el ABC de candesartán con repetición de dosis, en comparación con los que tenían función renal normal. Sin embargo, la vida media terminal no aumentó.

En pacientes con insuficiencia grave de la función renal se observó un aumento de aproximadamente el 50% en la  $C_{max}$  y de aproximadamente el 110% en el ABC. La vida media terminal fue prácticamente el doble de alta en estos pacientes.

La farmacocinética en pacientes que se someten a hemodiálisis fue similar a la de los pacientes con insuficiencia grave de la función renal (consulte “Dosis/Administración”).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Adultos: En pacientes con disfunción hepática leve a moderada (puntaje de Child-Pugh entre 6-9), se observó un aumento medio en la  $C_{max}$  del 64% y en el ABC del 78%.

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad hepática grave (puntaje de Child-Pugh > 9) y/o colestasis que recibían tratamiento con candesartán cilexetilo (consulte “Contraindicaciones”).

#### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años), la  $C_{max}$  y el ABC de candesartán aumentaron en aproximadamente 50% y 80%, respectivamente, en comparación con pacientes más jóvenes. La respuesta de la presión arterial y la incidencia de eventos adversos luego de la administración de Atacand son similares entre los pacientes más jóvenes y los de edad avanzada.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2022.