

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Atacand® 32 mg (Candesartán cilexetilo)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	32 mg
Presentación:	Estuche por 1 ó 2 blísteres de PVC/PVDC/AL con 14 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. Producto terminado
Fabricante, país:	ASTRAZENECA S.A. DE C.V., Ciudad de México, México. Acondicionador primario y secundario
Número de Registro Sanitario:	M-08-133-C09
Fecha de Inscripción:	11 de noviembre de 2008
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Candesartán cilexetilo	32,0 mg
Lactosa monohidratada	162,8 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión primaria.

Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40 %) cuando no se toleran los inhibidores de la ECA o como tratamiento complementario a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar del tratamiento óptimo, cuando no se toleran los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Atacand.

Embarazo y lactancia (consulte la sección Embarazo y lactancia).

Insuficiencia hepática grave o colestasis.

El uso concomitante de Atacand con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus (tipo I o II) o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)

Precauciones:

Doble inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

Existen indicios de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y la disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda).

Por lo tanto, no se recomienda la doble inhibición del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera que es absolutamente necesario el tratamiento de doble inhibición, este

solo deberá realizarse bajo la supervisión de un especialista con una supervisión atenta y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

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

Insuficiencia renal

Al igual que ocurre con otros agentes que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden preverse cambios de la función renal en los pacientes susceptibles tratados con Atacand.

Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico y de los niveles de creatinina cuando Atacand se utiliza en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal muy grave o terminal (es decir, depuración de creatinina <15 ml/min) es muy limitada. En estos pacientes, la dosis de Atacand debe ajustarse cuidadosamente con un seguimiento exhaustivo de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir evaluaciones periódicas de la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada a partir de los 75 años y en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda controlar los niveles de creatinina sérica y potasio durante el ajuste de la dosis de Atacand. Los estudios clínicos en insuficiencia cardíaca no incluyeron pacientes con creatinina sérica >265 µmol/l (>3 mg/dl).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en insuficiencia cardíaca

El riesgo de efectos adversos, especialmente hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando el candesartán se usa en combinación con un inhibidor de la ECA. Tampoco se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones debe realizarse bajo la supervisión de un especialista con una supervisión atenta y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

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

Estenosis de la arteria renal

Otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, es decir, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal en uno solo o en ambos riñones. Puede preverse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Trasplante renal

Existen evidencias clínicas limitadas en relación con el uso de Atacand en pacientes que se sometieron a trasplante renal.

Hipotensión

Puede producirse hipotensión durante el tratamiento con Atacand en pacientes con insuficiencia cardíaca. Tal como se describe para otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también puede producirse en pacientes hipertensos con hipovolemia intravascular, como aquellos que reciben altas dosis de diuréticos. Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento, y se debe corregir la hipovolemia.

Anestesia y cirugía

Puede producirse hipotensión durante la anestesia y la cirugía en los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina. En muy pocas ocasiones, la hipotensión puede ser grave, lo que puede justificar el uso de líquidos por vía intravenosa o por vasopresores.

Estenosis de la válvula aórtica y mitral (miocardiopatía hipertrófica obstructiva)

Al igual que con otros vasodilatadores, se debe tener especial precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral o aórtica hemodinámicamente relevante o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

En general, los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a los fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona. En consecuencia, no se recomienda el uso de Atacand en estos pacientes.

Hiperpotasemia

De acuerdo con la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Atacand con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej., heparina y combinación de trimetoprima y sulfametoxazol) puede dar lugar a un aumento del potasio sérico en pacientes hipertensos.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con Atacand, puede producirse hiperpotasemia. Durante el tratamiento con Atacand en pacientes con insuficiencia cardíaca, se recomienda el control periódico del potasio sérico, sobre todo cuando se toma de forma concomitante con inhibidores de la ECA y con diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona.

General

En el caso de los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluida la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros fármacos que afectan a este sistema se ha asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría dar lugar a un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Los pacientes con problemas hereditarios extraños como la intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben consumir este medicamento.

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de Lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos indeseables.

En los estudios clínicos controlados, los efectos adversos fueron leves y transitorios, comparables a los que hubo con el placebo. La incidencia general de efectos adversos no mostró ninguna relación con la dosis o la edad. Los índices de retiro del tratamiento debido a efectos adversos fueron similares con el candesartán cilexetil (3,1 %) y el placebo (3,2 %).

En un análisis agrupado de los datos de los estudios clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas frecuentes (>1/100) con el candesartán cilexetil según una incidencia de efectos adversos con candesartán cilexetil al menos 1 % mayor que la incidencia observada con el placebo:

Trastornos del sistema nervioso:

Mareo vértigo, dolor de cabeza.

Infecciones e infestaciones:

Infección respiratoria.

Hallazgos de laboratorio

En general, no se observaron influencias clínicamente importantes de Atacand en las variables de laboratorio rutinarias. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeñas disminuciones en la concentración de hemoglobina. Se observó un aumento en los niveles de creatinina, urea o potasio, y una disminución en los niveles de sodio. Se informaron aumentos de la S-ALAT (S- GPT) como efectos adversos levemente más frecuentes con Atacand que con el placebo (1,3 % vs. 0,5 %). Por lo general, no se requiere un control rutinario de las variables de laboratorio en los pacientes en tratamiento con Atacand. Sin embargo, en

pacientes con insuficiencia renal, se recomienda el control periódico de los niveles de potasio sérico y de los niveles de creatinina.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El perfil de efectos adversos de Atacand en pacientes con insuficiencia cardíaca fue coherente con la farmacología del fármaco y el estado de salud de los pacientes. En el programa clínico CHARM, en el que se comparaba Atacand en dosis de hasta 32 mg (n=3803) con placebo (n=3796), el 21,0 % del grupo tratado con candesartán cilexetil y el 16,1 % de los pacientes tratados con placebo abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos. Las reacciones adversas que se observaron con frecuencia (□1/100,

<1/10) fueron las siguientes:

Trastornos vasculares:

Hipotensión

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Hiperpotasemia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal

Hallazgos de laboratorio:

Aumentos en los valores de creatinina, urea y potasio. Se recomienda el control periódico de los valores de creatinina y potasio séricos (consulte Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Experiencia posterior a la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas con muy poca frecuencia (<1/10.000) después de la comercialización:

Trastornos en la sangre y el sistema linfático:

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Hiperpotasemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareo, dolor de cabeza.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas.

Trastornos hepatobiliares:

Aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal o *hepatitis*.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:

Dolor de espalda, artralgia, mialgia.

Trastornos renales y urinarios:

Deterioro de la función renal, incluida insuficiencia renal en pacientes susceptibles.

Posología y modo de administración:

Dosis en hipertensión

La dosis inicial recomendada y la dosis de mantenimiento habitual es de 8 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse a 16 mg una vez al día. Si la presión arterial no se controla de forma satisfactoria después de 4 semanas de tratamiento con 16 mg una vez al día, la dosis puede aumentarse aún más hasta un máximo de 32 mg una vez al día. El tratamiento debe ajustarse según la respuesta de la presión arterial.

Atacand también se puede administrar con otros agentes antihipertensivos. Se ha demostrado que la adición de hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo aditivo con diferentes dosis de Atacand.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (es decir, depuración de creatinina $>30-80$ ml/min/ $1,73$ m² ASC). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, depuración de creatinina <30 ml/min/ $1,73$ m² ASC) es limitada y debe considerarse una dosis inicial más baja de 4 mg.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes con problemas hepáticos: Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática crónica leve a moderada y debe considerarse una dosis inicial más baja de 4 mg. Atacand no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave o colestasis.

Tratamiento concomitante

Se ha demostrado que la adición de un diurético del tipo de las tiazidas, como la hidroclorotiazida, tiene un efecto antihipertensivo aditivo con Atacand.

Uso en pacientes de raza negra

El efecto antihipertensivo del candesartán en las personas de raza negra es menor que en los pacientes de otras razas. Por consiguiente, es posible que se requiera un aumento de la dosis de Atacand y una terapia concomitante para controlar la presión arterial en las personas de raza negra con más frecuencia que en los pacientes de otras razas.

Dosificación en pacientes con insuficiencia cardíaca

La dosis inicial recomendada de Atacand es de 4 mg una vez al día. El incremento de la dosis hasta la dosis objetivo de 32 mg una vez al día o la dosis máxima tolerada se realiza mediante la duplicación de la dosis en intervalos de 2 semanas como mínimo). Atacand puede administrarse simultáneamente con un inhibidor de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar del tratamiento estándar óptimo para la insuficiencia cardíaca cuando no se toleran los antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requiere el ajuste de la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada ni tampoco en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Tratamiento concomitante

Atacand puede administrarse con otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca, incluidos inhibidores de la ECA, betabloqueantes, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos medicamentos.

Administración

Atacand debe tomarse una vez al día con o sin alimentos.

Uso en niños y adolescentes

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Atacand en niños y adolescentes (menores de 18 años) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La combinación de candesartán cilexetil con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus (tipo I o II) o insuficiencia renal moderada a grave (TFG <60 ml/min/ $1,73$ m²) y no está recomendada en otros pacientes. Los compuestos sometidos a investigación en estudios clínicos de farmacocinética incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina y enalapril. En estos estudios no se identificaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica.

El candesartán se elimina solo en poca medida mediante el metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacciones disponibles indican que no hay efecto sobre el CYP2C9 y CYP3A4, pero se desconoce el efecto sobre otras isoenzimas del citocromo P450 hasta el momento.

El efecto antihipertensivo del candesartán puede mejorarse con otros fármacos antihipertensivos.

De acuerdo con la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej., heparina) puede dar lugar a un aumento del potasio sérico en pacientes hipertensos.

Se ha informado de incrementos reversibles en la concentración sérica de litio y la toxicidad con la administración concomitante de litio con inhibidores de las ECA. Puede producirse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y se recomienda controlar atentamente los niveles de litio sérico durante el uso concomitante.

Puede haber una atenuación del efecto antihipertensivo cuando se administran ARA-II y antiinflamatorios no esteroideos (AINE; p. ej., inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico [>3 g/día] y AINE no selectivos).

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de ARA-II y AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluso hasta una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en los pacientes con una función renal deficiente preexistente. La combinación debe administrarse con precaución, sobre todo en pacientes de edad avanzada y en pacientes hipovolémicos. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y se debe considerar el control de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante y periódicamente a partir de ese momento.

Los estudios clínicos han demostrado que la inhibición doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con un aumento de la frecuencia de efectos adversos, como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente que actúa sobre el SRAA.

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. Se debe informar de eso a las pacientes en tratamiento con Atacand antes de que contemplen la posibilidad de embarazarse para que puedan analizar las opciones apropiadas con su médico tratante. En caso de embarazo, el tratamiento con Atacand debe interrumpirse inmediatamente y, si procede, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Cuando se utilizan durante el embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar lesiones y la muerte del feto o del neonato. Existen pruebas de que la exposición al tratamiento antagonista de los receptores de la angiotensina II induce fetotoxicidad en los seres humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión y e hiperpotasemia)

Lactancia materna

No se sabe si el candesartán se excreta en la leche materna. Sin embargo, el candesartán se excreta en la leche materna de las ratas lactantes. Debido al potencial de efectos adversos en el lactante, Atacand no debe administrarse durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias.

No se ha estudiado el efecto de Atacand sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas, pero de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que candesartán afecte a esta habilidad. Cuando maneje vehículos u opere maquinaria, se debe tener en cuenta que pueden producirse mareos o cansancio durante el tratamiento.

Sobredosis

De acuerdo con las consideraciones farmacológicas, probablemente la principal manifestación de una sobredosis es hipotensión sintomática y mareos. En informes de casos individuales de sobredosis (de hasta 672 mg de candesartán cilexetil) la recuperación del paciente no tuvo complicaciones.

Tratamiento

En caso de hipotensión sintomática, se debe iniciar el tratamiento de los síntomas y

deben controlarse los signos vitales. El paciente debe colocarse en posición decúbito supino con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, debe incrementarse el volumen plasmático mediante infusión de solución salina isotónica, por ejemplo. Si no es suficiente con las medidas antes mencionadas, pueden administrarse fármacos simpaticomiméticos.

El candesartán no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Antagonistas de la angiotensina II (candesartán)

Código ATC C09C A06.

La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardiovasculares. También interviene en la patogénesis del daño y la hipertrofia de órgano terminal. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como la vasoconstricción, la estimulación de la aldosterona, la regulación de la homeostasis sal-agua y la estimulación del crecimiento celular, se producen por la intervención del receptor tipo 1 (AT1).

El candesartán cilexetil es un profármaco adecuado para uso por vía oral. Se convierte rápidamente en el fármaco activo, candesartán, por hidrólisis de los ésteres durante absorción en el tracto gastrointestinal. El candesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores de AT1, con enlace estrecho y disociación lenta del receptor. El candesartán no tiene actividad agonista.

El candesartán no inhibe la ECA, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada bradiquinina. El candesartán no afecta a la ECA y no potencia la bradiquinina ni la sustancia P. En estudios clínicos controlados que compararon el candesartán con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue más baja en los pacientes que recibieron candesartán cilexetil. El candesartán no inhibe ni se une a otros receptores hormonales o a los canales iónicos que tienen una importancia reconocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) produce aumentos relacionados con la dosis en los niveles de renina plasmática, en los niveles de angiotensina I y angiotensina II, y una disminución en la concentración plasmática de aldosterona.

Hipertensión

En la hipertensión, el candesartán provoca una reducción prolongada de la presión arterial dependiente de la dosis. El efecto antihipertensivo se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. No existe ninguna indicación de que se produzca hipotensión grave o exagerada con la primera dosis o efecto rebote después de la interrupción del tratamiento.

Después de la administración de una dosis única de candesartán cilexetil, el inicio del efecto antihipertensivo generalmente se produce en un plazo de 2 horas. Con el tratamiento continuo, la mayor parte de la reducción de la presión arterial con cualquiera de las dosis generalmente se logró en un plazo de cuatro semanas y se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo.

El candesartán cilexetil una vez al día produce una reducción de la presión arterial eficiente y homogénea durante más de 24 horas, con poca diferencia entre el efecto máximo y el mínimo durante el intervalo entre dosis.

Se comparó el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad del candesartán y del losartán en dos estudios aleatorizados, doble ciego en un total de 1268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con 32 mg de candesartán cilexetil una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con 100 mg de losartán potásico una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Los efectos adversos más frecuentes fueron infección de las vías respiratorias (candesartán 6,6 %, losartán 8,9 %), dolor de cabeza (candesartán 5,8 %, losartán 5,6 %) y mareo (candesartán 4,4 %, losartán 1,9 %). Cuando se utiliza el candesartán cilexetil junto con hidroclorotiazida, la reducción de la presión arterial es aditiva.

También se observa un mayor efecto antihipertensivo cuando el candesartán cilexetil se combina con amlodipina o felodipina.

El candesartán tiene un efecto similar en los pacientes independiente de la edad y del sexo del paciente.

Los medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un efecto antihipertensivo menos pronunciado en los pacientes de raza negra (por lo general, una población con bajos niveles de renina) en comparación con otras razas. Esto también se observa en el caso del candesartán. En un estudio abierto de experiencia clínica en 5156 pacientes con hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartán fue significativamente menor en los pacientes de raza negra comparados con los pacientes de otras razas (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

El candesartán aumenta el flujo sanguíneo renal y no influye ni aumenta la tasa de filtración glomerular mientras que la resistencia vascular renal y la fracción de filtración se reducen. En los pacientes hipertensos con diabetes mellitus de tipo II, el tratamiento de 12 semanas con 8 a 16 mg de candesartán cilexetil no tuvo efectos negativos sobre la glucosa sanguínea o el perfil lipídico.

Los efectos de 8 a 16 mg de candesartán cilexetil (dosis promedio 12 mg), una vez al día, en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular se evaluaron en un estudio clínico aleatorizado con 4937 pacientes de edad avanzada (entre 70 y 89 años; 21 % de 80 años o más) con hipertensión leve a moderada que se sometieron a seguimiento durante una media de 3,7 años (Estudio sobre la función cognitiva y el pronóstico en los pacientes de edad avanzada). Los pacientes recibieron candesartán o placebo junto con otro tratamiento antihipertensivo según fuera necesario. La presión arterial se redujo de 166/90 a 145/80 mmHg en el grupo con candesartán, y de 167/90 a 149/82 mmHg en el grupo de control. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el criterio de valoración primario, episodios cardiovasculares graves (mortalidad por causas cardiovasculares, accidente cerebrovascular sin resultado de muerte e infarto de miocardio sin resultado de muerte). Hubo 26,7 episodios cada 1000 años-paciente en el grupo con candesartán frente a 30,0 episodios cada 1000 años-paciente en el grupo de control (riesgo relativo: 0,89; IC del 95 %: 0,75 a 1,06; $p = 0,19$). En dos estudios grandes, aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) se analizó el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un bloqueante de los receptores de la angiotensina II.

El estudio ONTARGET se realizó en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de signos de daño de órgano final. El estudio VA NEPHRON-D se realizó en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios demostraron que no hay un efecto beneficioso significativo sobre los efectos renales o cardiovasculares y la mortalidad, aunque se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda o hipotensión, en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, además, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de angiotensina II. Por lo tanto, no se deben emplear inhibidores de la ECA ni bloqueantes de los receptores de angiotensina II de forma concomitante en los pacientes con nefropatía diabética.

El estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) se diseñó para comprobar los beneficios de la incorporación de aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se terminó prematuramente a causa de un aumento del riesgo de efectos adversos. Las muertes por causas cardiovasculares y accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo con aliskiren que en el grupo con placebo y los efectos adversos y los efectos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se informaron con más frecuencia en el grupo con aliskiren que en el grupo con placebo.

Insuficiencia cardíaca

El tratamiento con candesartán cilexetil reduce la mortalidad, reduce la hospitalización por insuficiencia cardíaca, y mejora los síntomas en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, tal como se demostró en el programa Candesartán en insuficiencia cardíaca: evaluación de la reducción de la mortalidad y la morbilidad (CHARM, del inglés *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).

Este programa de estudio multinacional, controlado con placebo, doble ciego en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con clase funcional NYHA II a IV consistió en tres estudios independientes: CHARM-Alternative (n=2028) en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 40 % no tratados con un inhibidor de la ECA a causa de intolerancia (principalmente por tos, 72 %), CHARM-Added (n=2548) en pacientes con FEVI \leq 40 % y tratados con un inhibidor de la ECA, y CHARM-Preserved (n=3023) en pacientes con FEVI $>$ 40 %. Los pacientes con tratamiento óptimo para ICC al inicio del estudio fueron asignados de forma aleatoria para recibir placebo o candesartán cilexetil (dosis ajustadas desde 4 mg u 8 mg una vez al día hasta 32 mg una vez al día o la dosis máxima tolerada, dosis promedio 24 mg) y sometidos a seguimiento por un período promedio de 37,7 meses. Después de 6 meses de tratamiento, 63 % de los pacientes que seguían tomando candesartán cilexetil (89 %) se encontraban con la dosis objetivo de 32 mg.

En el estudio CHARM-Alternative, el criterio de valoración compuesto de mortalidad por causas cardiovasculares o primera hospitalización por ICC se redujo de forma significativa con el candesartán en comparación con el grupo con placebo (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,77; IC 95 %: 0,67-0,89; $p < 0,001$). Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo del 23 %. Catorce pacientes debieron recibir

Tratamiento durante el estudio para prevenir la muerte en un episodio cardiovascular u hospitalizarse para recibir tratamiento para la insuficiencia cardíaca. El criterio de valoración compuesto de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC también se redujo de forma significativa con el candesartán (CRI: 0,80; IC 95 %: 0,70- 0,92; $p = 0,001$). Ambos componentes de estos criterios de valoración compuestos, mortalidad y morbilidad (hospitalización por ICC), contribuyeron a los efectos favorables del candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetil produjo un mejora en la clase funcional según NYHA ($p = 0,008$).

En el estudio CHARM-Added, el criterio de valoración compuesto de mortalidad por causas cardiovasculares o primera hospitalización por ICC se redujo de forma significativa con el candesartán en comparación con el placebo (CRI: 0,85; IC 95 %: 0,75-0,96; p=0,011). Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo del 15 %. Veintitrés pacientes debieron recibir tratamiento durante el estudio para prevenir la muerte en un episodio cardiovascular u hospitalizarse para recibir tratamiento para la insuficiencia cardíaca. El criterio de valoración compuesto de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC también se redujo de forma significativa con el candesartán (CRI: 0,87; IC 95 %: 0,78-0,98; p=0,021). Ambos componentes de estos criterios de valoración compuestos, mortalidad y morbilidad, contribuyeron a los efectos favorables del candesartán. El tratamiento con candesartán cilexetil produjo una mejora en la clase funcional según NYHA (p=0,020).

En el estudio CHARM-Preserved, no se alcanzó una reducción estadísticamente significativa en el criterio de valoración compuesto de mortalidad por causas cardiovasculares o primera hospitalización por ICC (CRI: 0,89; IC 95 %: 0,77-1,03; p=0,118). La reducción numérica se atribuyó a la disminución en las hospitalizaciones por ICC. No se observaron indicios de efectos sobre la mortalidad en este estudio.

La mortalidad por todas las causas no fue estadísticamente significativa cuando se analizó por separado en cada uno de los tres estudios CHARM. Sin embargo, la mortalidad por todas las causas también se evaluó en las poblaciones agrupadas de los estudios CHARM-Alternative y CHARM-Added (CRI: 0,88; IC 95 %: 0,79-0,98; p=0,018) y en los tres estudios (CRI: 0,91; IC 95 %: 0,83-1,00; p=0,055).

Los efectos beneficiosos del candesartán sobre la mortalidad por causas cardiovasculares y hospitalización por ICC fueron coherentes, independiente de la edad, sexo y medicamentos concomitantes. El candesartán también fue eficaz en los pacientes que tomaban beta-bloqueantes e inhibidores de la ECA al mismo tiempo, y el beneficio se obtuvo ya fuera que los pacientes tomaran inhibidores de la ECA en la dosis objetivo recomendada según las pautas de tratamiento o no.

En los pacientes con ICC y función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI \leq 40 %), el candesartán disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión del calce capilar pulmonar, aumenta la actividad de la renina plasmática y la concentración de angiotensina II, y disminuye los niveles de aldosterona.

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

Absorción y distribución

Después de la administración oral, el candesartán cilexetil se convierte en el fármaco activo candesartán. La biodisponibilidad absoluta del candesartán es aproximadamente de 40 % después de una solución oral de candesartán cilexetil. La biodisponibilidad relativa de la formulación de la tableta en comparación con la misma solución oral es de aproximadamente 34 % con muy poca variabilidad. La biodisponibilidad absoluta de la tableta por lo tanto se calcula en 14 %. La concentración sérica máxima promedio (C_{máx.}) se obtiene 3-4 horas después de la ingesta de la tableta. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan linealmente con las dosis crecientes en el rango de dosis terapéutica. No se han observado diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética del candesartán. Los alimentos no afectan de manera significativa el área bajo la curva de concentración sérica *frente a* tiempo (AUC) del candesartán.

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

Metabolismo y eliminación

El candesartán se elimina sin cambios principalmente mediante la orina y la bilis, y solo en menor medida mediante el metabolismo hepático. La vida media terminal del candesartán es de aproximadamente 9 horas. No se produce acumulación después de dosis múltiples.

La depuración plasmática total del candesartán es de aproximadamente 0,37 ml/min/kg, con una depuración renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal del candesartán ocurre mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetil radiomarcado,

aproximadamente un 26 % de la dosis se excreta en la orina como candesartán y un 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.

Factores relacionados con el paciente

En las personas de edad avanzada (mayores de 65 años) la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del candesartán aumentan aproximadamente un 50 % y 80 %, respectivamente, en comparación con individuos más jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de efectos adversos son similares después de una dosis determinada de Atacand en pacientes jóvenes y en pacientes de edad avanzada.

En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC del candesartán aumentaron durante la administración repetida en cerca de 50 % y 70 %, respectivamente, pero la vida media no se modificó, en comparación con los pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con insuficiencia renal grave fueron de aproximadamente 50 % y 110 %, respectivamente. La vida media terminal del candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave. La farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a la de los pacientes con insuficiencia renal grave.

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se observó un aumento del 23 % en el AUC del candesartán.

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

No procede

Fecha de aprobación/revisión del texto: 30 de diciembre 2018.