

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

ATACAND® candesartán cilexetilo

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Candesartán cilexetilo

8 mg

Excipiente cbp

Una tableta

Candesartán cilexetilo

16 mg

Excipiente cbp

Una tableta

Candesartán cilexetilo

32 mg

Excipiente cbp

Una tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ATACAND® está indicado en la hipertensión **esencial** de cualquier grado; en monoterapia o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, tales como diuréticos y calcioantagonistas.

ATACAND® está indicado en el tratamiento de insuficiencia cardíaca.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética

Absorción y distribución

Después de la administración oral, candesartán cilexetilo se convierte en el fármaco activo, candesartán. La biodisponibilidad absoluta promedio de candesartán es aproximadamente del 40% después de administrar candesartán cilexetilo en solución oral. La biodisponibilidad relativa varía poco, siendo aproximadamente de 34% cuando se administra en tabletas comparando con la solución oral. La Concentración sérica máxima (C_{max}) se alcanza 3-4 horas después de la ingestión de la tableta. Las concentraciones séricas de candesartán aumentan linealmente con el incremento de las dosis en el rango de dosis terapéutica. No se han observado diferencias relacionadas al sexo, en la farmacocinética de candesartán. El Área Bajo la Curva (ABC) en función del tiempo de la concentración en suero de candesartán no se afecta significativamente por los alimentos. Candesartán se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas (más de 99%). El volumen aparente de distribución de candesartán es 0.1 L/kg.

Metabolismo y eliminación

Candesartán se elimina en forma inalterada, principalmente por vía urinaria, biliar y sólo en menor grado, se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Estudios de interacción **disponibles** no indican efecto sobre CYP2C9 y CYP3A4. Con base a datos *in vitro*, no se espera que pueda ocurrir interacción *in vivo* de los fármacos cuyo metabolismo es mediado por el citocromo P450 y las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La vida media terminal de candesartán es aproximadamente de nueve horas. No hay acumulación después de administrar dosis múltiples. La depuración plasmática total de candesartán es aproximadamente 0.37 mL/min/kg, con una depuración renal de aproximadamente 0.19 mL/min/kg. La eliminación renal de candesartán se lleva a cabo por filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartán cilexetilo marcado con C^{14} , aproximadamente el 26% de la dosis es excretada en la orina como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que aproximadamente el 56% de la dosis es recuperada en la materia fecal como candesartán y 10% como metabolito inactivo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En personas de edad avanzada (mayores de 65 años) la C_{max} y el ABC de candesartán aumentan aproximadamente en 50% y 80%, respectivamente, en comparación con sujetos jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión arterial y la incidencia de eventos adversos, son similares después de una dosis administrada de ATACAND® en pacientes jóvenes y de edad avanzada.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se observó un incremento en la C_{max} de 50% y en el ABC de 70% durante la dosificación repetida, en comparación con los pacientes con funcionamiento renal normal, pero la vida media ($t_{1/2}$) de candesartán no fue alterada. Los cambios correspondientes a los pacientes con insuficiencia renal severa se incrementaron aproximadamente en C_{max} de 50% y ABC de 110%. La vida media terminal de candesartán fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal severa. La farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis fue similar a los pacientes con insuficiencia renal severa (véase “dosis y vía de administración”).

En pacientes con ligero a moderado daño en la función hepática, existió un incremento en el ABC de candesartán en aproximadamente un 20% y en un 80% en pacientes con daño en la función hepática de moderado a severo. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa y colestasis (véase “dosis y vía de administración”).

Farmacodinamia

La angiotensina II es la hormona vasoactiva primaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardiovasculares. También tiene un papel importante en la patogénesis de hipertrofia y daño de órganos blanco. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como vasoconstricción, estimulación de aldosterona, regulación de la homeóstasis de agua y sal así como estimulación del crecimiento celular, son mediados por la vía del receptor tipo 1 (AT_1).

ATACAND® es un pro-fármaco apropiado para uso oral. Se convierte rápidamente en el fármaco activo, candesartán, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II, selectivo para receptores AT_1 con fuerte afinidad y lenta disociación del receptor. No posee actividad agonista.

Candesartán no inhibe a la ECA, la cual convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Debido a que no existe ningún efecto de degradación de bradicinina, es poco probable que los antagonistas de los receptores de angiotensina II estén asociados con tos; esto ha sido confirmado en estudios clínicos controlados donde se compara ATACAND® con inhibidores de ECA. Candesartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales de iones conocidos que sean importantes en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT_1) produce un incremento en la actividad de la renina plasmática, angiotensina I y angiotensina II relacionado con la dosis, y una disminución de la concentración plasmática de la aldosterona.

En hipertensión, ATACAND® produce una reducción dosis-dependiente, de larga duración en la presión arterial. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, mientras que la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco no son afectados. No hay indicaciones de hipotensión grave o exagerada con la primera dosis o efecto de rebote después de la suspensión del tratamiento.

Después de la administración de una sola dosis, el inicio del efecto antihipertensivo se presenta generalmente en el lapso de dos horas. Con el tratamiento continuo, la máxima reducción de la presión arterial con cualquier dosis, generalmente se alcanza en cuatro semanas y se sostiene durante el tratamiento a largo plazo.

ATACAND® una sola vez al día, proporciona reducción efectiva y suave de la presión arterial, durante el intervalo de dosificación de 24 horas, con una relación valle-pico que confirma la dosificación de una vez al día. En dos estudios clínicos doble ciego aleatorizados en 8 semanas, se evaluaron los efectos de reducción de la presión diastólica y sistólica con ATACAND® y losartan en un total de 1268 pacientes con hipertensión de leve a moderada. En ambos estudios, la reducción de la presión sanguínea sistólica y diastólica fue

significativamente mayor con ATACAND® (32 mg una vez al día). En un análisis grupal, la mínima reducción de la presión sanguínea (sistólica y diastólica) estuvo en 13.1/10.5mmHg con ATACAND® y en 10.0/8.7 mmHg con 100 mg de losartan de potasio. La diferencia media en la reducción de la presión sanguínea fue de 3.1/1.8mmHg ($p<0.0001/p<0.0001$).

ATACAND® puede usarse como monoterapia o en combinación con otros fármacos antihipertensivos como diuréticos tiazídicos y calcioantagonistas, para reforzar su eficacia.

ATACAND® es efectivo sin importar edad y/o sexo. Reduce la presión sanguínea independientemente de la raza, aunque el efecto es algo menor en pacientes negros (generalmente la población con renina baja). Esto es generalmente cierto en medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona. ATACAND® incrementa el flujo sanguíneo renal y mantiene o incrementa la velocidad de filtración glomerular, en tanto se reduce la resistencia vascular renal y la fracción de filtración. También reduce la eliminación de albúmina en orina en pacientes con diabetes mellitus tipo II, hipertensión y oligoalbuminuria. En pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II, el tratamiento con candesartán cilexetilo en dosis de 8 a 16 mg por 12 semanas, no presentó efectos adversos sobre la glucosa sanguínea o sobre el perfil de lípidos.

En el Estudio SCOPE (Estudio Cognoscitivo y de Pronóstico en Ancianos), se evaluaron los efectos del tratamiento antihipertensivo basado en candesartán cilexetilo sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, función cognoscitiva y calidad de vida, en 4,937 pacientes ancianos (de 70 a 89 años de edad) con hipertensión (PAS de 160 a 179 mmHg y/o PAD de 90 a 99 mmHg). La tabla muestra los resultados del estudio para el punto final primario (eventos cardiovasculares mayores) y sus componentes. Ambos tratamientos disminuyeron eficazmente la presión sanguínea sistólica y diastólica y en general fueron bien tolerados. La función cognoscitiva y la calidad de vida se mantuvieron en ambos brazos del tratamiento.

	N° pacientes con un primer evento Candesartán cilexetilo* (n=2477)	Control* (n=2460)	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor-p
Eventos CV mayores	242	268	0.89 (0.75-1.06)	0.19
- Mortalidad CV	145	152	0.95 (0.75-1.19)	0.63
- Enfermedad vascular cerebral no fatal	68	93	0.72 (0.53-0.99)	0.04
- Infarto del miocardio no fatal	54	47	1.14 (0.77-1.68)	0.52

* Cualquier tratamiento antihipertensivo previo fue estandarizado a hidroclorotiazida 12.5 mg una vez al día antes de la aleatorización. Se adicionó otro tratamiento antihipertensivo al medicamento de estudio doble ciego (candesartán cilexetilo 8–16 mg o al placebo correspondiente una vez al día) si la PAS permanecía ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg. El tratamiento de adición se dio al 49% y 66% de los pacientes en los grupos de candesartán cilexetilo y control respectivamente.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) y función sistólica ventricular izquierda deprimida (fracción de expulsión ventricular izquierda, FEVI $\leq 40\%$), ATACAND® disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar en cuña, incrementa la actividad de renina plasmática así como la concentración de angiotensina II y disminuye los niveles de aldosterona.

El tratamiento con ATACAND® reduce la mortalidad y hospitalización debida a ICC y mejora los síntomas como se demostró en el programa de Candesartán en Insuficiencia Cardíaca - Evaluación de la Reducción en Mortalidad y Morbilidad (CHARM). Este estudio internacional, controlado con placebo, doble-cego en pacientes con ICC en clase funcional II a IV de la NYHA, consistió de tres estudios por separado: CHARM-Alternativo (n=2,028) en pacientes con FEVI $\leq 40\%$ no tratados con un inhibidor de ECA debido a su intolerancia, CHARM-Añadido (n=2,548) en pacientes con FEVI $\leq 40\%$, tratados con un inhibidor de ECA y CHARM-Preservado (n=3,023) en pacientes con FEVI

>40%. Pacientes en terapia basal fueron aleatorizados a placebo o ATACAND® (dosificados desde 4 mg - 8 mg diariamente hasta 32 mg una vez al día o a la dosis más alta tolerada, dosis media de 24 mg) y seguidos por una mediana de 37.7 meses.

El punto final compuesto de todas las causas de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente con ATACAND® comparado con placebo en el estudio CHARM-Alternativo (proporción de riesgo HR 0.77, IC 95% 0.67-0.89, $p<0.001$) y en CHARM-Añadido (HR 0.85, IC 95% 0.75-0.96, $p=0.011$). Esto corresponde a una reducción relativa de riesgo de 23% y 15% respectivamente. También se logró una reducción aunque estadísticamente no significativa, en CHARM-Preservado (HR 0.89, IC 95% 0.77-1.03, $p=0.118$).

El punto final compuesto de todas las causas de mortalidad o primera hospitalización por ICC, también se redujo significativamente con ATACAND® en CHARM-Alternativo (HR 0.80, IC 95% 0.78-0.98, $p=0.021$) y CHARM-Añadido (HR 0.87, 95% IC 0.78-0.98 $p=0.021$) y una tendencia similar fue observada en CHARM-Preservado (HR 0.92, IC 95% 0.80-1.05, $p=0.221$).

Los componentes, tanto de la mortalidad como de la morbilidad (hospitalización por ICC) de estos puntos finales compuestos contribuyen a los efectos favorables de ATACAND® en CHARM-Alternativo y CHARM-Añadido. Los efectos favorables indicados en CHARM-Preservado, se debieron a la reducción de hospitalización por ICC.

Todas las causas de mortalidad fueron también evaluadas en poblaciones mezcladas, CHARM-Alternativo y CHARM-Añadido (HR 0.88, IC 95% 0.83-1.00, $p=0.055$). El tratamiento con ATACAND® resultó en mejora de la clase funcional NYHA en CHARM-Alternativo y CHARM-Añadido ($p=0.008$ y $p=0.020$ respectivamente).

Los efectos benéficos de ATACAND® en la mortalidad cardiovascular y en la hospitalización por ICC fueron consistentes independientemente de la edad, género y tratamiento concomitante. ATACAND® también fue efectivo en pacientes que toman al mismo tiempo beta-bloqueadores e inhibidores de ECA y el beneficio fue obtenido si estaban o no tomando inhibidores de ECA en la dosis recomendada por las guías del tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de ATACAND®.

Durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES

Hipotensión

Puede presentarse hipotensión durante el tratamiento con ATACAND® en pacientes con insuficiencia cardíaca. Como se describe para otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también puede presentarse hipotensión en pacientes hipertensos con disminución del volumen intravascular. Debe tenerse precaución cuando se inicia la terapia e intenta corregir la hipovolemia.

Estenosis de la arteria renal

Otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona; por ejemplo, los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón. Un efecto similar puede anticiparse con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Insuficiencia renal

Como con otros agentes que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cambios en la función renal pueden ser anticipados en pacientes tratados con ATACAND®

Cuando ATACAND® es utilizado en pacientes con insuficiencia renal severa, se debe considerar monitorear periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina. Existe experiencia muy limitada en pacientes con insuficiencia renal severa o terminal (depuración renal <15 mL/min/1.73 m² de superficie corporal).

La evaluación del paciente con insuficiencia renal deberá incluir la valoración periódica de la función renal. Durante el ajuste de la dosis de ATACAND® se recomienda monitorear creatinina sérica y potasio.

Trasplante de riñón

No hay experiencia con relación a la administración de ATACAND® en pacientes con trasplante renal reciente.

Insuficiencia hepática

Existe sólo experiencia limitada en pacientes con insuficiencia hepática y/o colestasis.

Estenosis aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Como con otros vasodilatadores, se debe tener especial precaución en los pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral hemodinámicamente relevante, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hipercaliemia

Con base en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de ATACAND® con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal conteniendo potasio y otros medicamentos que pueden incrementar los niveles de potasio (p.ej. heparina) puede producir incrementos en el potasio sérico de pacientes hipertensos.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con ATACAND®, se puede presentar hipercaliemia. Se recomienda monitorear periódicamente el potasio sérico, especialmente cuando se administran simultáneamente inhibidores de ECA y diuréticos **ahorradores** de potasio como espironolactona.

Anestesia y Cirugía

Puede presentarse hipotensión durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con antagonistas de angiotensina II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy pocas veces la hipotensión puede ser severa de tal manera que se puede justificar el uso de líquidos intravenosos y/o sustancias vasopresoras.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema, ha sido asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. Como con otros agentes antihipertensivos, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede resultar en un infarto del miocardio o en infarto cerebral.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria:

No hay estudios del efecto de ATACAND® en la habilidad para conducir, pero basados en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que ATACAND® afecte dicha habilidad. Cuando se manejen vehículos u opere maquinaria, se debe tener en cuenta que se puede presentar mareo o fatiga durante el tratamiento de la hipertensión.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina, cuando se usan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, pueden causar daño y muerte del feto y/o neonato.

Estudios en animales con candesartán cilexetilo han demostrado daños tardíos fetales y en neonatos en los riñones. Se cree que el mecanismo es farmacológicamente mediado a través de los efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En humanos, la perfusión renal fetal, dependiente del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona comienza en el segundo trimestre. Por tanto, si se administra ATACAND® durante el segundo o tercer trimestre del embarazo se incrementa el riesgo al feto.

Con base en la información anterior, ATACAND® no debe usarse durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante el tratamiento, ATACAND® debe ser suspendido.

Lactancia

No se sabe si candesartán se excreta en la leche humana; sin embargo, se excreta en la leche de las ratas lactantes. Debido al potencial de los efectos adversos en el lactante, la alimentación materna debe suspenderse si se considera esencial el uso de ATACAND®.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tratamiento de hipertensión

En estudios clínicos controlados los eventos adversos fueron leves y transitorios, así como comparables con los del placebo. La incidencia general de eventos adversos no mostró ninguna asociación con la dosis, la edad o el sexo. Las suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3.1%) y con placebo (3.2%).

Tratamiento de insuficiencia cardiaca

El perfil de eventos adversos con ATACAND® en pacientes con insuficiencia cardiaca fue consistente con la farmacología del medicamento y el estado de salud de los pacientes. En el programa CHARM, que compara ATACAND® en dosis hasta de 32 mg (n=3,803) contra placebo (n=3,796), 21.0% del grupo de candesartán cilexetilo y 16.1% del grupo de placebo suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos. Las reacciones adversas comúnmente observadas (>1/100, <1/10), fueron:

Trastornos vasculares:

Hipotensión

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Hipercaliemia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal

Pruebas de laboratorio:

Incrementos en creatinina, urea y potasio. Se recomienda el monitoreo periodico de creatinina sérica y potasio.

En la experiencia post-comercialización se han reportado muy raramente (<1/10,000) las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Trastornos Metabólicos y nutricionales:

Hipercaliemia, hiponatremia

Trastornos hepato-biliares:

Elevación de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis

Piel y tejido subcutáneo:

Angioedema, erupción cutánea, urticaria y prurito

Músculo-esqueléticos, tejido conectivo y huesos

Dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios:

Disfunción renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (véase “precauciones generales”)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se ha identificado ninguna interacción farmacológica que sea clínicamente significativa. Los compuestos que fueron investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril.

Se ha reportado un incremento **reversible** en las concentraciones séricas de litio y la consecuente toxicidad durante la administración concomitante de éste con inhibidores de la ECA. Un efecto

similar se puede presentar con antagonistas de los receptores de angiotensina II y se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante con éste.

El efecto antihipertensivo puede ser potenciado por otros antihipertensivos.

La biodisponibilidad de candesartán no se afecta por la ingesta de alimentos.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En general no hay influencias clínicas importantes de ATACAND® sobre las variables de rutina de laboratorio. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños decrementos en hemoglobina; aumento en creatinina, urea o potasio y disminución en sodio. Incrementos en S-ALAT (S-GPT) fueron reportados como efectos adversos ligeramente más frecuentes con ATACAND® que con placebo (1.3% vs. 0.5%). No es necesario ningún monitoreo de rutina de las variables de laboratorio, en pacientes que reciben ATACAND®. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa, el monitoreo periódico de los niveles séricos de potasio y creatinina deben ser considerados.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En varios estudios de seguridad preclínica realizados en varias especies, se ha observado una exageración de los efectos farmacológicos esperados, debido a la modificación en la homeostasis del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La incidencia y severidad de los efectos inducidos estuvieron relacionados con la dosis y el tiempo, demostrando que son reversibles en animales adultos. Se observó fetotoxicidad tardía en el embarazo (véase “precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia”).

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis en hipertensión

La dosis **inicial y** de mantenimiento recomendada de ATACAND® es de 8 mg una vez al día. **La dosis se puede incrementar a 16 mg una vez al día. En pacientes que requieren una reducción adicional de la presión arterial la dosis se puede incrementar a 32 mg una vez al día.** El máximo efecto antihipertensivo se obtiene en el lapso de cuatro semanas después de iniciar el tratamiento. Una dosis inicial de 16 mg también es bien tolerada.

A los pacientes que con ATACAND® obtengan una reducción de la presión arterial menor a la óptima, se les recomienda la combinación con un diurético tiazídico.

Uso en ancianos:

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para pacientes de edad avanzada.

Uso en insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con deterioro ligero a moderado de la función renal (depuración de creatinina ≥ 30 mL/min/1.73 m² SC). En pacientes con daño severo de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min/1.73 m² SC), la experiencia clínica es limitada y se debe de considerar una dosis inicial de 4 mg.

Uso en insuficiencia hepática:

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con hepatopatía crónica de leve a moderada. No hay experiencia disponible hasta la fecha, en pacientes con daño severo en la función hepática y/o colestasis. Por lo tanto, se debe de considerar una dosis inicial de 4 mg en estos pacientes.

Terapia concomitante:

ATACAND® puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Dosis en insuficiencia cardíaca:

La dosis inicial usualmente recomendada es de 4 mg una vez al día. Se hacen ajustes o incrementos en la dosis hasta 32 mg una vez al día o a la dosis tolerada más alta, titulando la dosis a intervalos de al menos dos semanas (véase “precauciones generales”).

Población de pacientes especiales:

No es necesario ningún ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Terapia concomitante:

ATACAND® puede ser administrado con otro tratamiento para insuficiencia cardíaca incluyendo inhibidores de la ECA, betabloqueadores, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos medicamentos (véase también “Farmacocinética y farmacodinamia en humanos”)

Administración:

ATACAND® debe de ser administrado una vez al día con o sin alimentos.

Uso en niños:

La seguridad y eficacia de ATACAND® no ha sido establecida en los niños.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

Con base en las consideraciones farmacológicas, es probable que la hipotensión y vértigo sean las principales manifestaciones de una sobredosis con ATACAND®. En un caso reportado de sobredosificación (hasta 672 mg de candesartán cilexetilo) la recuperación del paciente no tuvo complicaciones.

Manejo

Si se presenta hipotensión sintomática, se debe establecer un tratamiento sintomático y monitoreo de los signos vitales. El paciente debe de ser colocado en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se debe de aumentar el volumen plasmático, con solución salina isotónica. Pueden administrarse fármacos simpaticomiméticos si las medidas descritas no son suficientes. Es improbable que candesartán sea eliminado por hemodiálisis.

PRESENTACIÓN

Caja con 14 y 28 tabletas de 8 mg, 16 mg y 32 mg.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C y en lugar seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

LOGO ASTRAZENECA

Hecho en Suecia por:

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Bajo licencia de Takeda Pharmaceutical Company Ltd.



Acondicionado y distribuido por:
AstraZeneca, S.A. de C.V.
Super Avenida Lomas Verdes No. 67,
Fracc. Lomas Verdes
Naucalpan de Juárez, Edo. de México C.P. 53120

Reg. No. 313M98 SSA IV

CLAVE IPP-A: 083300415F0117/RM 2009

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

ATACAND® candesartán cilexetilo

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Candesartán cilexetilo

8 mg

Excipiente cbp

Una tableta

Candesartán cilexetilo

16 mg

Excipiente cbp

Una tableta

Candesartán cilexetilo

32 mg

Excipiente cbp

Una tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ATACAND® está indicado en la hipertensión **esencial** de cualquier grado; en monoterapia o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, tales como diuréticos y calcioantagonistas.

ATACAND® está indicado en el tratamiento de insuficiencia cardíaca.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de ATACAND®.

Durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES

Hipotensión

Puede presentarse hipotensión durante el tratamiento con ATACAND® en pacientes con insuficiencia cardíaca. Como se describe para otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también puede presentarse hipotensión en pacientes hipertensos con disminución del volumen intravascular. Debe tenerse precaución cuando se inicia la terapia e intenta corregir la hipovolemia.

Estenosis de la arteria renal

Otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona; por ejemplo, los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón. Un efecto similar puede anticiparse con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Insuficiencia renal

Como con otros agentes que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cambios en la función renal pueden ser anticipados en pacientes tratados con ATACAND®.

Cuando ATACAND® es utilizado en pacientes con insuficiencia renal severa, se debe considerar monitorear periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina. Existe experiencia muy limitada en pacientes con insuficiencia renal severa o terminal (depuración renal <15 mL/min/1.73 m² de superficie corporal).

La evaluación del paciente con insuficiencia renal deberá incluir la valoración periódica de la función renal. Durante el ajuste de la dosis de ATACAND® se recomienda monitorear creatinina sérica y potasio.

Trasplante de riñón

No hay experiencia con relación a la administración de ATACAND® en pacientes con trasplante renal reciente.

Insuficiencia hepática

Existe sólo experiencia limitada en pacientes con insuficiencia hepática y/o colestasis.

Estenosis aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Como con otros vasodilatadores, se debe tener especial precaución en los pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral hemodinámicamente relevante, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hipercaliemia

Con base en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de ATACAND® con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal conteniendo potasio y otros medicamentos que pueden incrementar los niveles de potasio (p.ej. heparina) puede producir incrementos en el potasio sérico de pacientes hipertensos.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con ATACAND®, se puede presentar hipercaliemia. Se recomienda monitorear periódicamente el potasio sérico, especialmente cuando se administran simultáneamente inhibidores de ECA y diuréticos **ahorradores** de potasio como espironolactona.

Anestesia y Cirugía

Puede presentarse hipotensión durante la anestesia y la cirugía en pacientes tratados con antagonistas de angiotensina II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy pocas veces la hipotensión puede ser severa de tal manera que se puede justificar el uso de líquidos intravenosos y/o sustancias vasopresoras.

General

En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan este sistema, ha sido asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. Como con otros agentes antihipertensivos, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede resultar en un infarto del miocardio o en infarto cerebral.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria:

No hay estudios del efecto de ATACAND® en la habilidad para conducir, pero basados en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que ATACAND® afecte dicha habilidad. Cuando se manejen vehículos u opere maquinaria, se debe tener en cuenta que se puede presentar mareo o fatiga durante el tratamiento de la hipertensión.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina, cuando se usan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, pueden causar daño y muerte del feto y/o neonato.

Estudios en animales con candesartán cilexetilo han demostrado daños tardíos fetales y en neonatos en los riñones. Se cree que el mecanismo es farmacológicamente mediado a través de los efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En humanos, la perfusión renal fetal, dependiente del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona comienza en el segundo trimestre. Por tanto, si se administra ATACAND® durante el segundo o tercer trimestre del embarazo se incrementa el riesgo al feto.

Con base en la información anterior, ATACAND® no debe usarse durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante el tratamiento, ATACAND® debe ser suspendido.

Lactancia

No se sabe si candesartán se excreta en la leche humana; sin embargo, se excreta en la leche de las ratas lactantes. Debido al potencial de los efectos adversos en el lactante, la alimentación materna debe suspenderse si se considera esencial el uso de ATACAND®.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tratamiento de hipertensión

En estudios clínicos controlados los eventos adversos fueron leves y transitorios, así como comparables con los del placebo. La incidencia general de eventos adversos no mostró ninguna asociación con la dosis, la edad o el sexo. Las suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo (3.1%) y con placebo (3.2%).

Tratamiento de insuficiencia cardiaca

El perfil de eventos adversos con ATACAND® en pacientes con insuficiencia cardiaca fue consistente con la farmacología del medicamento y el estado de salud de los pacientes. En el programa CHARM, que compara ATACAND® en dosis hasta de 32 mg (n=3,803) contra placebo (n=3,796), 21.0% del grupo de candesartán cilexetilo y 16.1% del grupo de placebo suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos. Las reacciones adversas comúnmente observadas (>1/100, <1/10), fueron:

Trastornos vasculares:

Hipotensión

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Hipercaliemia

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal

Pruebas de laboratorio:

Incrementos en creatinina, urea y potasio. Se recomienda el monitoreo periodico de creatinina sérica y potasio.

En la experiencia post-comercialización se han reportado muy raramente (<1/10,000) las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Trastornos Metabólicos y nutricionales:

Hipercaliemia, hiponatremia

Trastornos hepato-biliares:

Elevación de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis

Piel y tejido subcutáneo:

Angioedema, erupción cutánea, urticaria y prurito

Músculo-esqueléticos, tejido conectivo y huesos

Dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios:

Disfunción renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (véase “precauciones generales”)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se ha identificado ninguna interacción farmacológica que sea clínicamente significativa. Los compuestos que fueron investigados en estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril.

Se ha reportado un incremento **reversible** en las concentraciones séricas de litio y la consecuente toxicidad durante la administración concomitante de éste con inhibidores de la ECA. Un efecto similar se puede presentar con antagonistas de los receptores de angiotensina II y se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante con éste.

El efecto antihipertensivo puede ser potenciado por otros antihipertensivos.
La biodisponibilidad de candesartán no se afecta por la ingesta de alimentos.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En varios estudios de seguridad preclínica realizados en varias especies, se ha observado una exageración de los efectos farmacológicos esperados, debido a la modificación en la homeostasis del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La incidencia y severidad de los efectos inducidos estuvieron relacionados con la dosis y el tiempo, demostrando que son reversibles en animales adultos. Se observó fetotoxicidad tardía en el embarazo (véase “precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia”).

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis en hipertensión

La dosis **inicial** y de mantenimiento recomendada de ATACAND® es de 8 mg una vez al día. **La dosis se puede incrementar a 16 mg una vez al día. En pacientes que requieren una reducción adicional de la presión arterial la dosis se puede incrementar a 32 mg una vez al día.** El máximo efecto antihipertensivo se obtiene en el lapso de cuatro semanas después de iniciar el tratamiento. Una dosis inicial de 16 mg también es bien tolerada.

A los pacientes que con ATACAND® obtengan una reducción de la presión arterial menor a la óptima, se les recomienda la combinación con un diurético tiazídico.

Uso en ancianos:

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para pacientes de edad avanzada.

Uso en insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con deterioro ligero a moderado de la función renal (depuración de creatinina ≥ 30 mL/min/1.73 m² SC). En pacientes con daño severo de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min/1.73 m² SC), la experiencia clínica es limitada y se debe de considerar una dosis inicial de 4 mg.

Uso en insuficiencia hepática:

No es necesario el ajuste de la dosis inicial en pacientes con hepatopatía crónica de leve a moderada. No hay experiencia disponible hasta la fecha, en pacientes con daño severo en la función hepática y/o colestasis. Por lo tanto, se debe de considerar una dosis inicial de 4 mg en estos pacientes.

Terapia concomitante:

ATACAND® puede administrarse con otros agentes antihipertensivos (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Dosis en insuficiencia cardíaca:

La dosis inicial usualmente recomendada es de 4 mg una vez al día. Se hacen ajustes o incrementos en la dosis hasta 32 mg una vez al día o a la dosis tolerada más alta, titulando la dosis a intervalos de al menos dos semanas (véase “precauciones generales”).

Población de pacientes especiales:

No es necesario ningún ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Terapia concomitante:

ATACAND® puede ser administrado con otro tratamiento para insuficiencia cardíaca incluyendo inhibidores de la ECA, betabloqueadores, diuréticos y digitálicos o una combinación de estos medicamentos (véase también “Farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Administración:

ATACAND® debe de ser administrado una vez al día con o sin alimentos.

Uso en niños:

La seguridad y eficacia de ATACAND® no ha sido establecida en los niños.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

Con base en las consideraciones farmacológicas, es probable que la hipotensión y vértigo sean las principales manifestaciones de una sobredosis con ATACAND®. En un caso reportado de sobredosificación (hasta 672 mg de candesartán cilexetilo) la recuperación del paciente no tuvo complicaciones.

Manejo

Si se presenta hipotensión sintomática, se debe establecer un tratamiento sintomático y monitoreo de los signos vitales. El paciente debe de ser colocado en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se debe de aumentar el volumen plasmático, con solución salina isotónica. Pueden administrarse fármacos simpaticomiméticos si las medidas descritas no son suficientes. Es improbable que candesartán sea eliminado por hemodiálisis.

PRESENTACIÓN

Caja con 14 y 28 tabletas de 8 mg, 16 mg y 32 mg.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

“Una información para prescribir más amplia puede ser solicitada al representante médico o directamente al Laboratorio”.

LOGO ASTRAZENECA

Hecho en Suecia por:

AstraZeneca AB

151 85 Södertälje, Suecia.

Bajo licencia de Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

Acondicionado y distribuido por:

AstraZeneca, S.A. de C.V.

Super Avenida Lomas Verdes No. 67,

Fracc. Lomas Verdes

Naucalpan de Juárez, Edo. de México C.P. 53120

Reg. No. 313M98 SSA IV

CLAVE IPP-R: 083300415F0117/RM 2009