

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

ATACAND® PLUS candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Candesartán cilexetilo	16 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg
Excipiente cbp	Una tableta

Candesartán cilexetilo	32 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg
Excipiente cbp	Una tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ATACAND® PLUS está indicado en la hipertensión arterial cuando la monoterapia **con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida** no es suficientemente efectiva.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de candesartán e hidroclorotiazida no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de cualquiera de ellos.

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) de la concentración-tiempo 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.

Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta del 70% aproximadamente. La absorción aumenta aproximadamente 15% cuando se administra junto con los alimentos. La biodisponibilidad puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca o edema pronunciado. La fijación a las proteínas plasmáticas de hidroclorotiazida es alrededor del 60%. El volumen aparente de distribución es 0.8 L/kg.

Metabolismo y eliminación

Candesartán se elimina de manera inalterada, principalmente por vía urinaria y biliar, sólo en menor grado se elimina por metabolismo hepático (CYP2C9). Estudios disponibles sobre interacción, no indican efecto en CYP2C9 y CYP3A4. Basados en resultados *in vitro*, no se espera ninguna interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo es dependiente del 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 vida media de candesartán permanece sin cambio (cerca de nueve horas) después de su administración en combinación con hidroclorotiazida. No hay acumulación de candesartán después de las dosis repetidas de la combinación en comparación con la monoterapia. La depuración plasmática

total de candesartán es aproximadamente 0.37 mL/min/kg, con una depuración renal cercana a 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 excretado en la orina como candesartán y el 7% como un metabolito inactivo, mientras que el 56% de la dosis es recuperada en la materia fecal como candesartán y 10% como metabolito inactivo.

Hidroclorotiazida no es metabolizada y se excreta casi completamente sin cambio por filtración glomerular y a través de secreción tubular activa. La vida media de hidroclorotiazida es aproximadamente de ocho horas y permanece sin cambio después de administrarse en combinación con candesartán cilexetilo. No hay acumulación de hidroclorotiazida después de dosis repetidas en combinación, comparada con la monoterapia. Cerca del 70% de una dosis oral es eliminada por la orina en 48 horas.

Poblaciones especiales

En personas de edad avanzada (mayores de 65 años) la C_{max} y el ABC de candesartán aumentan aproximadamente entre 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 administrar ATACAND® PLUS en pacientes jóvenes y de edad avanzada (véase “dosis y vía de administración”). En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, en comparación con los pacientes con funcionamiento renal normal, se observó un incremento en la C_{max} de 50% y en el ABC de 70% durante la dosificación repetida, pero la vida media de candesartán no fue alterada. Los cambios en los pacientes con insuficiencia renal severa se incrementaron en la 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.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, existió un incremento en el ABC de candesartán en cerca de un 20% y en aquéllos con insuficiencia hepática de moderada a severa de 80%.

La vida media terminal de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

Propiedades farmacodinámicas

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

Candesartán cilexetilo es un profármaco que se convierte rápidamente en el fármaco activo, candesartán, por hidrólisis de 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 u otro sistema enzimático relacionado con el uso de inhibidores de la ECA. Debido a que no existe ningún efecto sobre la degradación de quininas, o sobre el metabolismo de otras sustancias tales como la sustancia P, es improbable que los antagonistas de los receptores de angiotensina II estén asociados con la tos. En estudios clínicos controlados que comparan candesartán cilexetilo con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en pacientes que recibieron candesartán cilexetilo. 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 los niveles de renina plasmática, angiotensina I y angiotensina II y una disminución de la concentración plasmática de aldosterona.

En el Estudio SCOPE (Estudio de Cognición y Pronóstico en Ancianos), se evaluaron los efectos del tratamiento antihipertensivo con candesartán cilexetilo con base en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, función cognitiva 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 cognitiva y calidad de vida se mantuvieron en ambos grupos 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.

Hidroclorotiazida inhibe la reabsorción activa de sodio, principalmente en los túbulos distales del riñón y promueve la excreción de sodio, cloruro y agua. La excreción renal de potasio y magnesio incrementa la dosis-dependencia, mientras que el calcio se reabsorbe prácticamente todo. Hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, el líquido extracelular, el gasto cardíaco y la presión arterial. Durante el tratamiento a largo plazo, la reducción de la resistencia periférica sistémica contribuye a la reducción de la presión arterial.

Estudios clínicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Candesartán e hidroclorotiazida tienen un efecto sinérgico antihipertensivo.

En pacientes hipertensos, ATACAND® PLUS tiene un efecto de larga duración en la reducción de la presión arterial sin incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. No hay indicaciones de hipotensión severa o exagerada con la primera dosis o efecto de rebote después de la suspensión del tratamiento. Después de la administración de una sola dosis de ATACAND® PLUS, 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® PLUS una vez al día proporciona reducción efectiva y gradual de la presión arterial durante el intervalo de dosificación de 24 horas, con una pequeña diferencia entre el intervalo máximo y los efectos durante los intervalos de dosificación. En un estudio doble ciego aleatorizado, ATACAND® PLUS **16/12.5 mg** una vez al día reduce significativamente la presión arterial y controla mejor a los pacientes que el producto de combinación fija similar conteniendo losartán 50 mg e hidroclorotiazida 12.5 mg. En estudios doble ciego aleatorizados, la incidencia de eventos adversos, especialmente tos, fue menor durante el tratamiento con ATACAND® PLUS comparado con las combinaciones de inhibidores de la ECA e hidroclorotiazida.

En dos estudios clínicos (aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, de grupos paralelos), que incluyeron respectivamente 275 y 1524 pacientes aleatorizados, las combinaciones de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida 32/12.5 mg y 32/25 mg resultaron en reducción de la presión arterial a 21/14 mmHg para la dosis más alta, y fueron significativamente más efectivos que los mono-componentes respectivos.

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos incluyendo 1975 pacientes asignados al azar, sin control adecuadamente con candesartán cilexetilo 32 mg una vez al día, la adición de 12.5 mg ó 25 mg de hidroclorotiazida produjo reducciones adicionales de la presión arterial. La combinación de candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida 32/25 mg fue significativamente más efectiva que la combinación 32/12.5 mg, y las reducciones promedio

generales de la presión arterial fueron 16/10 mm Hg y 13/9 mm Hg, respectivamente. ATACAND® PLUS es efectivo de manera similar en todos los pacientes independientemente del sexo o la edad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de ATACAND® PLUS o a fármacos derivados de sulfonamidas (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida). Durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min/1.73m² SC). Insuficiencia hepática severa y/o colestasis y gota.

PRECAUCIONES GENERALES

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 urea en sangre y creatinina sérica en pacientes conestenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón. Un efecto similar puede ocurrir también con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Disminución del volumen intravascular

En pacientes con disminución del volumen intravascular o de sodio se puede presentar hipotensión sintomática como se describe con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, estas condiciones deben ser corregidas antes de la administración de ATACAND® PLUS.

Anestesia y cirugía

Puede ocurrir hipotensión durante la anestesia y la cirugía en los pacientes tratados con antagonistas de angiotensina II, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Muy raramente la hipotensión puede ser de tal severidad que justifique el uso de líquidos intravenosos y/o vasopresores.

Insuficiencia renal/trasplante de riñón

Cuando ATACAND® PLUS se utiliza en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda monitorear periódicamente los niveles de potasio, creatinina y ácido úrico. Los diuréticos de Asa son preferidos a las tiazidas en esta población.

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

Estenosis aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

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

Desequilibrio hidroelectrolítico

Para cualquier paciente que recibe terapia diurética la determinación periódica de electrolitos séricos deberá realizarse a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ocasionar desequilibrio hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipocaliemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

La dosis-dependencia de hidroclorotiazida aumenta la excreción urinaria de potasio sérico que puede ocasionar hipocaliemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece ser menos evidente cuando se combina con candesartán cilexetilo.

Basado en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de ATACAND® PLUS con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal conteniendo potasio u otros medicamentos que eleven el postasio, se pueden incrementar los niveles de potasio sérico.

Metabolismo y efectos endocrinos

El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Se requiere un ajuste de los medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina. Puede manifestarse diabetes mellitus latente durante la terapia con tiazidas. El incremento en niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con la terapia diurética de tiazidas. Sin embargo, con la dosis de Hidroclorotiazida contenida en

ATACAND® PLUS, solamente fueron observados efectos minimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones de ácido úrico sérico y pueden precipitar gota en pacientes susceptibles.

Generales

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® PLUS en la habilidad para conducir u **operar maquinaria**, pero basados en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que ATACAND® PLUS 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 medicamentos 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 o del neonato.

Estudios con candesartán cilexetilo en animales han demostrado daños tardíos fetales y neonatales 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, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, comienza en el segundo trimestre. Por lo tanto el riesgo para el feto aumenta si se administra ATACAND® PLUS durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

Hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo uteroplacentario. Puede también causar trombocitopenia neonatal.

Con base en la información anterior, ATACAND® PLUS no debe usarse durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante el tratamiento, ATACAND® PLUS 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. Hidroclorotiazida pasa a través de la leche materna. Debido al potencial de los efectos adversos en el lactante, la alimentación materna debe suspenderse si se considera esencial el uso de ATACAND® PLUS (véase “contraindicaciones”).

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En estudios clínicos controlados con diferentes dosis de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida (hasta 32 mg de candesartán cilexetilo y hasta 25 mg de hidroclorotiazida), los eventos adversos fueron leves y pasajeros, así como comparables con los del placebo. La incidencia general de eventos adversos no mostró asociación ni con la edad ni con el género. Las interrupciones de tratamiento debidas a eventos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida (2.3 - 3.3%) y placebo (2.7- 4.3%).

Candesartán cilexetilo

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

Sistema sanguíneo y linfático:

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Metabólicas y nutricionales:

Hipercaliemia, hiponatremia

Hepato-biliares:

Elevación de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis

Piel y tejido subcutáneo:

Angioedema, erupción cutánea, urticaria y prurito

Músculo-esqueléticas, tejido conectivo y óseo:

Dolor de espalda

Renales y urinarias:

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

Hidroclorotiazida

En la monoterapia con hidroclorotiazida se han reportado las siguientes reacciones adversas, usualmente con dosis de 25 mg o mayores. Las frecuencias utilizadas son: poco común (>1/1000 y <1/100) y rara (<1/1000).

Sistema sanguíneo y linfático:

Rara: leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica

Sistema inmune:

Rara: reacciones anafilácticas

Alteraciones vasculares:

Rara: angiítis necrotizante (vasculitis)

Respiratorios, torácicos y del mediastino:

Rara: dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)

Gastrointestinales:

Rara: pancreatitis

Hepato-biliares:

Rara: ictericia (ictericia colestática intrahepática)

Piel y tejido subcutáneo:

Poco común: reacciones de fotosensibilidad

Rara: necrólisis epidérmica tóxica

Renales y urinarias:

Rara: disfunción renal y nefritis intersticial

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

El efecto antihipertensivo de ATACAND® PLUS puede ser incrementado por otros antihipertensivos. El efecto de reducción de potasio inducido por hidroclorotiazida podría ser potenciado por fármacos asociados con la pérdida de potasio y con la hipocaliemia (por ejemplo, diuréticos de potasio, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, derivados de ácido salicílico).

La hipocaliemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los potenciales efectos cardiotóxicos de glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda el monitoreo periódico de potasio sérico cuando se administra ATACAND® PLUS con dichos fármacos.

Se han reportado incrementos **reversibles** en las concentraciones séricas de litio y toxicidad con la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o hidroclorotiazida. Un efecto similar se puede presentar con antagonistas receptores de la angiotensina II por lo que se recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante. El efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida es suavizado por los AINE's. La absorción de hidroclorotiazida es reducida por colestipol o colestiramina.

No existe una interacción clínica significativa entre hidroclorotiazida y la ingesta de alimentos.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En general, no hay influencia clínica importante de ATACAND® PLUS sobre las pruebas de rutina de laboratorio. Incrementos en **creatinina, urea, potasio**, ácido úrico sérico, glucosa en sangre y S-ALAT (SGPT) y **disminución de sodio** fueron reportados. Se ha observado **en algunos pacientes** una disminución menor en hemoglobina y un incremento en ASAT sérico (SGOT).

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

En varios estudios de seguridad preclínica realizados en varias especies, se observaron muchos de los efectos farmacológicos esperados. El riñón es el principal órgano afectado. La adición de hidroclorotiazida provoca una ligera potenciación de la nefrotoxicidad observada con candesartán únicamente. La fetotoxicidad tardía en el embarazo con candesartán no fue potenciada por el tratamiento combinado.

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Cuando es clínicamente apropiado puede ser considerado un cambio directo de la monoterapia a ATACAND® PLUS. Se recomienda el ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo al cambiar de la monoterapia con hidroclorotiazida.

ATACAND® PLUS 32/12.5 mg puede ser administrado en pacientes cuya presión arterial no está óptimamente controlada con candesartán cilexetilo 32 mg o ATACAND® PLUS a dosis más bajas.

El máximo efecto antihipertensivo se obtiene en el lapso de cuatro semanas después de iniciar el tratamiento.

Uso en ancianos:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en insuficiencia renal:

Los diuréticos Asa se prefieren a las tiazidas en esta población. Se recomienda ajustar la dosis de candesartán cilexetilo antes del tratamiento con ATACAND® PLUS en pacientes con insuficiencia renal cuya depuración de creatinina es ≥ 30 mL/min/1.73m² SC. ATACAND® PLUS no debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min/1.73m² SC).

Uso en función hepática deteriorada:

Se recomienda ajustar la dosis de candesartán cilexetilo antes del tratamiento con ATACAND® PLUS en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. ATACAND® PLUS no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o colestasis.

Uso en niños:

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

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

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

La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es la pérdida aguda de líquidos y electrolitos. Los síntomas que se pueden presentar son mareo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmia ventricular, sedación/pérdida de la conciencia y espasmos musculares.

Manejo

No hay información específica del tratamiento por sobredosis con ATACAND® PLUS. **Sin embargo, se sugieren las siguientes medidas en caso de sobredosificación: Cuando este indicado, debe ser**

considerado inducir el vómito o lavado gástrico. Si se presenta hipotensión sintomática, se debe establecer un tratamiento sintomático y monitoreo de los signos vitales. El paciente debe ser colocado en posición supina con las piernas elevadas; si esto es insuficiente, se debe aumentar el volumen plasmático, con infusión de solución salina isotónica. Los electrolitos séricos y el balance ácido debe revisarse y corregirse de ser necesario. Pueden administrarse fármacos simpaticomiméticos si las medidas descritas no son suficientes.

Es improbable que candesartán sea eliminado por hemodiálisis. No se sabe en que proporción pueda eliminarse hidroclorotiazida por hemodiálisis.

PRESENTACIONES

Caja con 14 y 28 tabletas de 16 mg/12.5 mg en envase de burbuja.

Caja con 14 y 28 tabletas de 32 mg/12.5 mg en envase de burbuja.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°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

AstraZeneca, S.A. de C.V.

Super Av. Lomas Verdes No. 67,
Fracc. Lomas Verdes, C.P. 53120
Naucalpan de Juárez, México

Reg. No. 401M2001 SSA IV

NÚMERO IPP-A: 103300415D0064/RM2011

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

ATACAND® PLUS candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Candesartán cilexetilo	16 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg
Excipiente cbp	Una tableta

Candesartán cilexetilo	32 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg
Excipiente cbp	Una tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ATACAND® PLUS está indicado en la hipertensión arterial cuando la monoterapia **con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida** no es suficientemente efectiva.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de ATACAND® PLUS o a fármacos derivados de sulfonamidas (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida). Durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30 \text{ mL/min/1.73m}^2 \text{ SC}$). Insuficiencia hepática severa y/o colestasis y gota.

PRECAUCIONES GENERALES

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 urea en sangre y creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón. Un efecto similar puede ocurrir también con los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Disminución del volumen intravascular

En pacientes con disminución del volumen intravascular o de sodio se puede presentar hipotensión sintomática como se describe con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, estas condiciones deben ser corregidas antes de la administración de ATACAND® PLUS.

Anestesia y cirugía

Puede ocurrir hipotensión durante la anestesia y la cirugía en los pacientes tratados con antagonistas de angiotensina II, debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Muy raramente la hipotensión puede ser de tal severidad que justifique el uso de líquidos intravenosos y/o vasopresores.

Insuficiencia renal/trasplante de riñón

Cuando ATACAND® PLUS se utiliza en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda monitorear periódicamente los niveles de potasio, creatinina y ácido úrico. Los diuréticos de Asa son preferidos a las tiazidas en esta población.

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

Estenosis aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

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

Desequilibrio hidroelectrolítico

Para cualquier paciente que recibe terapia diurética la determinación periódica de electrolitos séricos deberá realizarse a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ocasionar desequilibrio hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipocaliemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

La dosis-dependencia de hidroclorotiazida aumenta la excreción urinaria de potasio sérico que puede ocasionar hipocaliemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece ser menos evidente cuando se combina con candesartán cilexetilo.

Basado en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de ATACAND® PLUS con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal conteniendo potasio u otros medicamentos que eleven el postasio, se pueden incrementar los niveles de potasio sérico.

Metabolismo y efectos endocrinos

El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Se requiere un ajuste de los medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina. Puede manifestarse diabetes mellitus latente durante la terapia con tiazidas. El incremento en niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con la terapia diurética de tiazidas. Sin embargo, con la dosis de Hidroclorotiazida contenida en ATACAND® PLUS, solamente fueron observados efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones de ácido úrico sérico y pueden precipitar gota en pacientes susceptibles.

Generales

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® PLUS en la habilidad para conducir u **operar maquinaria**, pero basados en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que ATACAND® PLUS 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 medicamentos 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 o del neonato.

Estudios con candesartán cilexetilo en animales han demostrado daños tardíos fetales y neonatales 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, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, comienza en el segundo trimestre. Por lo tanto el riesgo para el feto aumenta si se administra ATACAND® PLUS durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

Hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo uteroplacentario. Puede también causar trombocitopenia neonatal.

Con base en la información anterior, ATACAND® PLUS no debe usarse durante el embarazo. Si el embarazo es detectado durante el tratamiento, ATACAND® PLUS 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. Hidroclorotiazida pasa a través de la leche materna. Debido al potencial de los efectos adversos en el lactante, la alimentación materna debe suspenderse si se considera esencial el uso de ATACAND® PLUS (véase “contraindicaciones”).

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En estudios clínicos controlados con diferentes dosis de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida (hasta 32 mg de candesartán cilexetilo y hasta 25 mg de hidroclorotiazida), los eventos adversos fueron leves y pasajeros, así como comparables con los del placebo. La incidencia general de eventos adversos no mostró asociación ni con la edad ni con el género. Las interrupciones de tratamiento debidas a eventos adversos fueron similares con candesartán cilexetilo/hidroclorotiazida (2.3 - 3.3%) y placebo (2.7- 4.3%).

Candesartán cilexetilo

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

Sistema sanguíneo y linfático:

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Metabólicas y nutricionales:

Hipercaliemia, hiponatremia

Hepato-biliares:

Elevación de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis

Piel y tejido subcutáneo:

Angioedema, erupción cutánea, urticaria y prurito

Músculo-esqueléticas, tejido conectivo y óseo:

Dolor de espalda

Renales y urinarias:

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

Hidroclorotiazida

En la monoterapia con hidroclorotiazida se han reportado las siguientes reacciones adversas, usualmente con dosis de 25 mg o mayores. Las frecuencias utilizadas son: poco común (>1/1000 y <1/100) y rara (<1/1000).

Sistema sanguíneo y linfático:

Rara: leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica

Sistema inmune:

Rara: reacciones anafilácticas

Alteraciones vasculares:

Rara: angéitis necrotizante (vasculitis)

Respiratorios, torácicos y del mediastino:

Rara: dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar)

Gastrointestinales:

Rara: pancreatitis

Hepato-biliares:

Rara: ictericia (ictericia colestática intrahepática)

Piel y tejido subcutáneo:

Poco común: reacciones de fotosensibilidad

Rara: necrólisis epidérmica tóxica

Renales y urinarias:

Rara: disfunción renal y nefritis intersticial

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

El efecto antihipertensivo de ATACAND® PLUS puede ser incrementado por otros antihipertensivos. El efecto de reducción de potasio inducido por hidroclorotiazida podría ser potenciado por fármacos

asociados con la pérdida de potasio y con la hipocaliemia (por ejemplo, diuréticos de potasio, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, derivados de ácido salicílico).

La hipocaliemia e hipomagnesemia inducida por diuréticos predispone a los potenciales efectos cardiotóxicos de glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda el monitoreo periódico de potasio sérico cuando se administra ATACAND® PLUS con dichos fármacos.

Se han reportado incrementos **reversibles** en las concentraciones séricas de litio y toxicidad con la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o hidroclorotiazida. Un efecto similar se puede presentar con antagonistas receptores de la angiotensina II por lo que se recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos de litio durante el uso concomitante. El efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida es suavizado por los AINE's. La absorción de hidroclorotiazida es reducida por colestipol o colestiramina.

No existe una interacción clínica significativa entre hidroclorotiazida y la ingesta de alimentos.

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

En varios estudios de seguridad preclínica realizados en varias especies, se observaron muchos de los efectos farmacológicos esperados. El riñón es el principal órgano afectado. La adición de hidroclorotiazida provoca una ligera potenciación de la nefrotoxicidad observada con candesartán únicamente. La fetotoxicidad tardía en el embarazo con candesartán no fue potenciada por el tratamiento combinado.

No hay evidencias de mutagénesis, clastogénesis o carcinogénesis.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Cuando es clínicamente apropiado puede ser considerado un cambio directo de la monoterapia a ATACAND® PLUS. Se recomienda el ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo al cambiar de la monoterapia con hidroclorotiazida.

ATACAND® PLUS 32/12.5 mg puede ser administrado en pacientes cuya presión arterial no está óptimamente controlada con candesartán cilexetilo 32 mg o ATACAND® PLUS a dosis más bajas.

El máximo efecto antihipertensivo se obtiene en el lapso de cuatro semanas después de iniciar el tratamiento.

Uso en ancianos:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en insuficiencia renal:

Los diuréticos Asa se prefieren a las tiazidas en esta población. Se recomienda ajustar la dosis de candesartán cilexetilo antes del tratamiento con ATACAND® PLUS en pacientes con insuficiencia renal cuya depuración de creatinina es $\geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2 \text{ SC}$. ATACAND® PLUS no debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30 \text{ mL/min/1.73m}^2 \text{ SC}$).

Uso en función hepática deteriorada:

Se recomienda ajustar la dosis de candesartán cilexetilo antes del tratamiento con ATACAND® PLUS en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. ATACAND® PLUS no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o colestasis.

Uso en niños:

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

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

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

La principal manifestación de una sobredosis de hidroclorotiazida es la pérdida aguda de líquidos y electrolitos. Los síntomas que se pueden presentar son mareo, hipotensión, sed, taquicardia, arritmia ventricular, sedación/pérdida de la conciencia y espasmos musculares.

Manejo

No hay información específica del tratamiento por sobredosis con ATACAND® PLUS. **Sin embargo, se sugieren las siguientes medidas en caso de sobredosificación: Cuando este indicado, debe ser considerado** inducir el vómito o lavado gástrico. Si se presenta hipotensión sintomática, se debe establecer un tratamiento sintomático y monitoreo de los signos vitales. El paciente debe ser colocado en posición supina con las piernas elevadas; si esto es insuficiente, se debe aumentar el volumen plasmático, con infusión de solución salina isotónica. Los electrolitos séricos y el balance ácido debe revisarse y corregirse de ser necesario. Pueden administrarse fármacos simpaticomiméticos si las medidas descritas no son suficientes.

Es improbable que candesartán sea eliminado por hemodiálisis. No se sabe en que proporción pueda eliminarse hidroclorotiazida por hemodiálisis.

PRESENTACIONES

Caja con 14 y 28 tabletas de 16 mg/12.5 mg en envase de burbuja.

Caja con 14 y 28 tabletas de 32 mg/12.5 mg en envase de burbuja.

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

**AstraZeneca, S.A. de C.V.
Super Av. Lomas Verdes No. 67,
Fracc. Lomas Verdes, C.P. 53120
Naucalpan de Juárez, México**

Reg. No. 401M2001 SSA IV

NÚMERO IPP-R: 103300415D0064/RM2011