

# Indice

■ Introduzione	3
■ I sartani nel trattamento delle malattie cardiovascolari: focus su Candesartan.	5
■ L'impiego di Candesartan determina una riduzione dei costi dell'assistenza sanitaria dello scompenso cardiaco in Italia: i risultati di un'analisi farmaco-economica sui dati del PROGRAMMA CHARM	17
■ CANDESARTAN E LOSARTAN: efficacia antipertensiva e benefici clinici a confronto	23



# Introduzione

Aldo Maggioni | Centro Studi ANMCO, Firenze

L'ipertensione arteriosa non si può certo considerare oggi una condizione clinica orfana di studi controllati, di linee guida e di disponibilità di trattamenti appropriati.

In questo contesto, ci sono due rilevanti osservazioni da fare, che emergono anche, in maniera molto chiara, dall'articolo di Claudio Borghi e dalla review su candesartan e losartan che aprono e chiudono questo highlight di "Clinico Economics":

- A fronte di un rilevante portfolio di possibilità terapeutiche, documentatamente efficaci e ben tollerate, non possiamo che constatare che solo un limitato numero di soggetti con ipertensione è trattato adeguatamente;
- In una logica nella quale ogni tipo di trattamento è teoricamente buono purché abbassi la pressione arteriosa, una serie di studi specifici hanno finito per evidenziare che i bloccanti del sistema renina-angiotensina (siano essi ACE-inibitori o sartani) hanno una indicazione specifica ad essere usati di prima scelta, non solo per la loro efficacia antiipertensiva, ma soprattutto per la loro capacità di essere nefro e cardioprotettivi.

Sulla base di queste osservazioni, nella grande maggioranza dei casi che un cardiologo gestisce quotidianamente, si impone la necessità di prescrivere un bloccante del sistema renina-angiotensina, spesso in associazione a farmaci antiipertensivi di altre classi, in particolare i diuretici.

Emerge quindi il problema della scelta fra un ACE-inibitore e un sartano, e all'interno di una delle due classi di quale molecola specifica. Gli studi clinici che hanno confrontato, testa a testa, queste due classi di farmaci sono molto numerosi e concludono per una sostanziale uguaglianza dei loro effetti, in particolare nell'ambito della pressione arteriosa, della prevenzione degli eventi cardiovascolari nei

soggetti ad alto rischio, nel post-infarto, nello scompenso cardiaco, nella prevenzione della progressione della disfunzione renale. La differenza principale emersa da questi studi è il migliore profilo di tollerabilità per i sartani, per i quali il fenomeno della tosse, relativamente frequente nei soggetti trattati con ACE-inibitore, si è evidenziato solo sporadicamente.

Gli elementi di scelta vanno quindi al di là dell'efficacia anti-ipertensiva e si basano, oltre che sull'esperienza e abitudine prescrittiva di ogni medico (elemento che non va mai trascurato nella pratica clinica) su tre fattori: i costi, il profilo di tollerabilità e la probabilità di ottenere una maggiore aderenza al trattamento da parte del paziente.

Il secondo e terzo fattore sono strettamente correlati. I sartani sono meglio tollerati degli ACE-inibitori. La migliore tollerabilità è il motivo principale del fatto che, quando un soggetto iperteso inizia il trattamento con un sartano, ha una probabilità maggiore di continuare con lo stesso trattamento che con ogni altra classe di farmaci anti-ipertensivi. Un'adeguata aderenza al trattamento espone a minori rischi di eventi clinici e determina una maggiore probabilità di raggiungere i target pressori desiderati. Rimane il problema del costo, che in genere è superiore per i sartani, e che deve essere considerato al momento della scelta tra le due classi di farmaci e che, in qualche regione italiana, ha anche determinato provvedimenti di tipo regolatorio.

Gli highlights di Clinico Economics sull'uso dei sartani forniscono una sintesi delle informazioni della letteratura necessarie per una valutazione critica delle evidenze disponibili utili ad orientare le scelte da adottare nella gestione delle più frequenti patologie cardiovascolari nelle quali i bloccanti del sistema renina-angiotensina trovano indicazione.

In tema di costi, l'articolo di Giorgio Colombo apre anche una prospettiva di valutazione economica che va al di là delle semplici considerazioni legate al costo del farmaco. Una terapia a lungo termine con un sartano, in pazienti con scompenso cardiaco cronico, si associa a una riduzione significativa delle ospedalizzazioni, che finisce non solo per evidenziare un effetto favorevole sulle qualità di vita di questi pazienti, ma anche per contenere, fino ad annullare, gli extra costi dovuti all'utilizzo del farmaco, nel caso specifico il candesartan.

In conclusione, ci sono elementi forti, basati sulle evidenze, che suggeriscono l'uso di un bloccante del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitore o sartano) non solo nella grande maggioranza dei soggetti con ipertensione, ma ad ogni livello del continuum cardiovascolare. Quando è necessario fare una scelta tra un farmaco delle due classi, vista la sostanziale equivalenza in termini di riduzione della pressione arteriosa, la scelta si deve basare sull'esperienza del medico prescrittore, sulla tollerabilità e aderenza al farmaco da parte del paziente, ai costi che questa scelta comporta.

# I sartani nel trattamento delle malattie cardiovascolari: focus su Candesartan.

Claudio Borghi | Cattedra di Medicina Interna - Università degli Studi di Bologna, Bologna.

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei paesi industrializzati (1), e il loro impatto supera largamente quello delle malattie neoplastiche, nonostante la percezione contraria che emerge dalle evidenze promosse soprattutto dai media. Il ruolo prognosticamente negativo delle malattie cardiovascolari risulta in gran parte conseguente alla elevata prevalenza e all'insufficiente controllo dei fattori di rischio, e in particolare di ipertensione, dislipidemie e diabete, che sono complessivamente responsabili di oltre il 75% dei decessi comunemente attribuiti alle malattie cardiovascolari, e si presentano in forma combinata in una elevata percentuale di pazienti a rischio. In particolare l'ipertensione arteriosa si configura non solo come il fattore di rischio più rappresentato nella popolazione (oltre il 40% della popolazione adulta nel nostro Paese), ma presenta attualmente percentuali di controllo dei valori nel singolo soggetto del tutto insufficienti. Stime ufficiali derivate dal confronto tra diverse realtà Europee (2) dimostrano infatti come un controllo adeguato della pressione arteriosa, in accordo con quanto sancito dalle linee guida ESH-ESC (4) (PA < 140 e/o 90 mmHg), sia presente in Italia in una percentuale non superiore al 25% della popolazione ipertesa in trattamento, mentre tale percentuale scende a valori inferiori al 10% nella popolazione ad alto rischio e in particolare in quella affetta da diabete (3). Inoltre, se nelle stesse popolazioni si considerano le percentuali di pazienti che, in assoluto, presentano valori ben controllati della pressione arteriosa nell'ambito di tutta la popolazione di

soggetti ipertesi indipendente dal ricorso al trattamento, la proporzione dei soggetti in adeguato controllo pressorio risulta inferiore al 10% (2); tutto ciò ha importanti implicazioni in termini clinici, in quanto condiziona nella realtà il reale impatto patologico della ipertensione arteriosa in termini di rischio di complicanze cardiovascolari. Il problema del rischio associato agli elevati valori di pressione arteriosa è solo uno degli aspetti che caratterizzano la ipertensione e la sua capacità di generare complicanze cardiovascolari. L'aumento di valori pressori si associa frequentemente alla presenza di condizioni cliniche quali cardiopatia ischemica, diabete mellito, malattie cerebrovascolari e scompenso cardiaco, e in tutte queste condizioni largamente rappresentate nella popolazione il trattamento e il controllo della ipertensione assumono caratteristiche particolari in quanto finalizzati a ridurre i valori pressori senza condizionare ricadute cliniche nella gestione delle co-morbidità o, alternativamente, con l'intento di determinare un beneficio specifico additivo al controllo pressorio ed espressione del meccanismo d'azione molteplice dei farmaci impiegati.

Le attuali linee guida ESH-ESC (4) definiscono in maniera più che esauriente i principi generali e le strategie di approccio terapeutico al trattamento della ipertensione arteriosa e delle malattie cardiovascolari a essa correlate. In particolare sanciscono come l'efficacia della terapia anti-ipertensiva sia soprattutto conseguenza della sua capacità di ridurre gli elevati valori di pressione arteriosa, la quale risulta essere grossolanamente sovrapponibile tra le diverse classi di farmaci identificati come soluzioni di prima scelta,

che includono diuretici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori e sartani. Una recente metanalisi dedicata alla efficacia della terapia antiipertensiva e basata su oltre 150 studi clinici che hanno incluso circa 500.000 pazienti (5), ha confermato tale impostazione dimostrando come il miglioramento della prognosi clinica della popolazione ipertesa, relativamente alla incidenza di cardiopatia ischemica e ictus, sia largamente comparabile quando le diverse classi di farmaci siano confrontate con il placebo. Nel confronto diretto tra le stesse emerge invece un lieve vantaggio nella prevenzione della cardiopatia ischemica a favore degli ACE-inibitori e un evidente effetto clinico in termini di incidenza di ictus nei pazienti trattati con calcio-antagonisti e, in misura minore, sartani (**Figura 1**).

In aggiunta all'impostazione generale, le stesse linee guida definiscono una serie di indicazioni terapeutiche specifiche o preferenziali ("compelling") per determinate classi di farmaci relativamente ad alcuni aspetti particolari che si associano o conseguono alla malattia ipertensiva, che comprendono prevalentemente la presenza di danno d'organo asintomatico o di condizioni cliniche concomitanti (**Tabella 1**).

In queste condizioni l'aspetto prevalente di scelta terapeutica diventa indubbiamente la condizione associata all'ipertensione, non solo gli elevati valori pressori, e in questa ottica l'atteggiamento di approccio generalizzato previsto come linea di principio generale dalla linee guida ESH-ESC lascia spazio all'impiego prevalente di farmaci quali calcio-antagonisti, ma soprattutto inibitori del sistema RAS come ACE-inibitori e sartani. Accanto alle indicazioni circa la scelta e l'impiego dei farmaci antiipertensivi, le linee guida raccomandano inoltre l'assoluta necessità di

**Danno d'organo subclinico**

Ipertrofia ventricolare sinistra  
Aterosclerosi asintomatica  
Microalbuminuria  
Disfunzione renale

ACE-I, ARB, CCB's,  
CCB, ACE-1  
ACE-I, ARB  
ACE-I, ARB

**Evento clinico**

Precedente ictus  
Precedente infarto miocardico  
Insufficienza cardiaca

Qualsiasi farmaco antiipertensivo  
Beta-bloccanti, ACE-I, ARB, CCB  
Diuretici, beta-bloccanti, ACE-I, ARB,  
Antialdosteronici

Fibrillazione atriale

Ricorrente  
Continua  
Insufficienza renale/proteinuria  
Arteriopatia periferica

ACE-I, ARB  
Beta-bloccanti, CCB non diidropiridinici  
ACE-I, ARB, diuretici dell'ansa  
CCB

**Condizione**

Ipertensione sistolica isolata (anziani)  
Sindrome metabolica  
Diabete mellito  
Gravidanza  
Razza nera

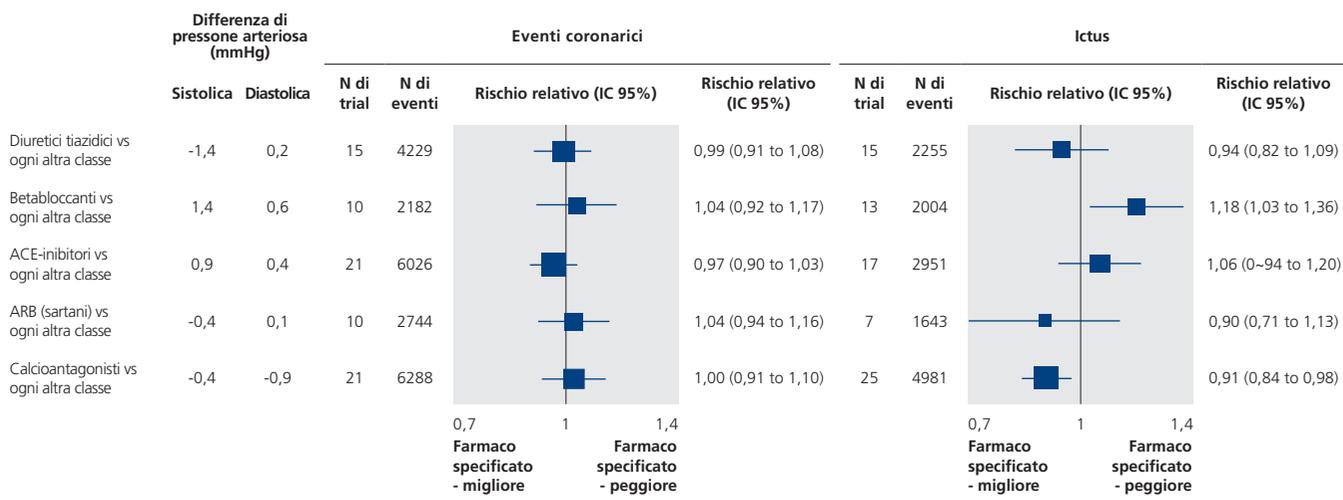
Diuretici, CCB  
ACE-I, ARB, CCB  
ACE-I, ARB  
CCB, metildopa, Alfabloccanti  
Diuretici, CCB

**Tabella 1** Indicazioni raccomandate delle diverse classi di farmaci antiipertensivi secondo le linee guida ESH-ESC.

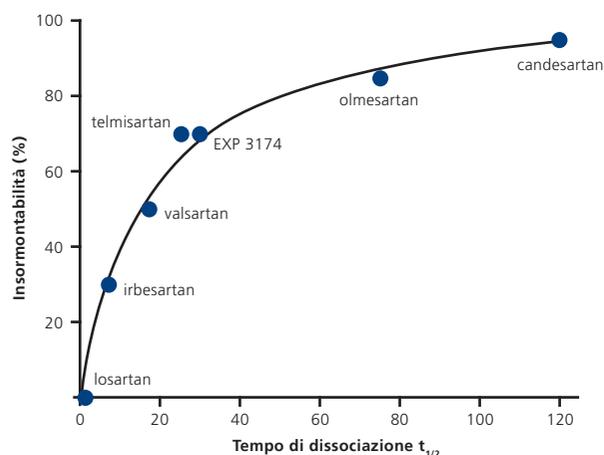
ARB: Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani).  
CCB: Calcio-antagonisti.

un controllo adeguato dei fattori di rischio cardiovascolari associati alla ipertensione arteriosa, in particolare diabete e dislipidemie, dotati entrambi di un proprio potenziale patologico additivo e spesso moltiplicativo rispetto a quello intrinseco degli elevati valori di pressione arteriosa.

Nel loro intento di proporre informazioni di rapido impiego in clinica, le linee guida (qualunque siano la provenienza e l'orientamento prevalente) sono inevitabilmente gravate da un certo grado di generalizzazione del messaggio che non contempla la possibilità di analizzare in maniera dettagliata le eventuali differenze tra molecole all'interno della stessa



**Figura 1** Confronto diretto tra le diverse classi di farmaci antiipertensivi nella prevenzione della cardiopatia ischemica e delle malattie cerebrovascolari (5).



**Figura 2** Tempo di dissociazione dal recettore e insormontabilità del legame farmaco-recettore per alcuni sartani (da ref.7).

classe terapeutica. Tale aspetto può avere grande rilevanza clinica soprattutto all'interno di classi di farmaci assai numerose e spesso eterogenee, a dispetto di un meccanismo d'azione comune, quali calcio-antagonisti (circa 10 molecole), ACE-inibitori (9 molecole) e sartani (6 molecole), all'interno delle quali è tuttavia possibile rilevare differenze importanti nel profilo farmacologico clinico e nella conseguente ricaduta in termini di controllo della pressione arteriosa e della prognosi clinica. In particolare, tra le classi di farmaci antiipertensivi ritenute genericamente omogenee, i sartani rappresentano un esempio per il quale alla unicità del meccanismo d'azione corrispondono differenze nella modalità di espletamento farmacologico del meccanismo stesso, e nella loro ricaduta clinica in termini di controllo pressorio e prognosi cardiovascolare. Tutto ciò potrebbe avere un'interessante ricaduta in termini clinici soprattutto in ragione della elevata prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione generale e della evidenza di come anche differenze, apparentemente modeste nella entità del controllo pressorio, possano tradursi in un vantaggio rilevante in termini di prevenzione cardiovascolare.

## ■ Meccanismo d'azione e aspetti farmacologici.

Nel loro complesso i sartani sono bloccanti non-peptidici dei recettori della angiotensina II di tipo AT1 in grado di legarsi a tali recettori di natura proteica (appartenenti alla classe delle "G-protein") sia in vivo sia a livello di tessuti isolati, soprattutto di natura vascolare (6). La caratteristica comune dei sartani è quella di essere in grado di bloccare

i recettori cui sono diretti in maniera competitiva, il che significa che l'entità e la durata del legame con lo stesso recettore dipende sia dalla propria affinità recettoriale, sia dalla presenza e dai livelli di angiotensina II disponibili per legarsi al recettore stesso. Tale aspetto ha sostanziale rilevanza farmacologica e clinica soprattutto in ragione del meccanismo d'azione dei sartani, che genera inevitabilmente un aumento delle concentrazioni plasmatiche e tissutali di angiotensina II, la quale può competere con il farmaco per il legame al recettore e quindi condizionare, in ultima analisi, l'efficacia reale della molecola in termini di efficacia terapeutica. Per questo motivo l'analisi del meccanismo d'azione specifico dei sartani ha rappresentato e rappresenta un aspetto di grande interesse clinico, e numerosi sono gli studi che hanno messo a confronto le diverse molecole soprattutto per quanto concerne alcuni parametri in grado di influenzarne l'efficacia antiipertensiva come la natura "insormontabile" del legame recettoriale e gli aspetti di "agonismo inverso" tra farmaco e recettore. Quest'ultimo aspetto, oggi ancora solo parzialmente esplorato, sarebbe più direttamente coinvolto nell'efficacia dei sartani in termini di protezione degli organi bersaglio, mentre la natura del legame risulta più direttamente coinvolta nel condizionare l'entità degli effetti terapeutici dei sartani in termini pressori ed emodinamici. In particolare, le diverse molecole di sartani differiscono in maniera significativa per quanto riguarda la capacità di produrre un legame insormontabile con il recettore cui corrisponde un diversa capacità di dissociazione dal recettore stesso. In particolare Van Liedfe e colleghi (7) hanno analizzato attentamente il problema dimostrando come molecole quali il metabolita attivo di losartan (EXP3174), valsartan, irbesartan e telmisartan vadano incontro a una più rapida dissociazione del proprio recettore ( $t_{1/2}$  di dissociazione rispettivamente di 30, 17, 7 e 25 minuti) rispetto a molecole come olmesartan (75 minuti), ma soprattutto candesartan (120 minuti), i quali presentano un reale legame "insormontabile" che non risente delle inevitabili modificazioni dei livelli di angiotensina II e conseguentemente può contribuire in maniera determinata all'entità e durata dell'effetto antiipertensivo (Figura 2).

Le differenze nella natura insormontabile del legame rappresentano un elemento di grande rilevanza in termini di ricaduta clinica, in quanto il meccanismo d'azione intrinseco dei sartani prevede un incremento dei livelli di angiotensina II che risulta proporzionale all'affinità del legame iniziale, ma la cui ricaduta a lungo termine dipende dalla capacità del sartano stesso di non risentire della competi-

zione esercitata dall'angiotensina II rispetto al farmaco e nei confronti del recettore. Un farmaco dotato di elevata capacità di legame, ma di limitata capacità di "insormontabilità" potrebbe dare l'impressione di grande efficacia iniziale cui inevitabilmente potrebbe conseguire una limitata efficacia a distanza dalla sua somministrazione. In questa logica le caratteristiche farmacologiche di candesartan appaiono le più favorevoli, in quanto escludono la possibilità che l'angiotensina II generata dalla sua somministrazione possa limitare l'efficacia terapeutica in generale e quella antiipertensiva in particolare. Ciò ne può sostenere i risultati in termini di impiego clinico in una ampia proporzione della popolazione a rischio cardiovascolare.

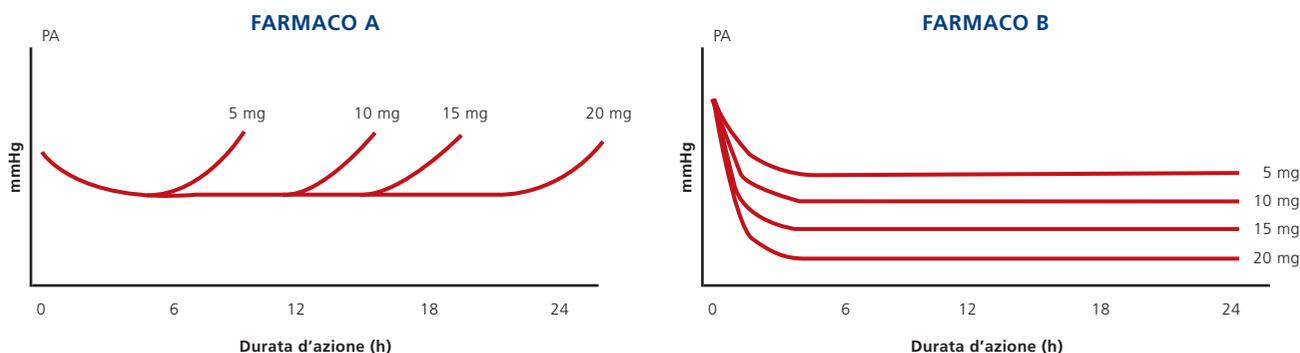
## ■ Efficacia antiipertensiva

L'efficacia antiipertensiva dei sartani è pertanto il risultato di una serie complessa di fattori in grado di condizionare la capacità delle diverse molecole di determinare una riduzione della pressione arteriosa efficace, duratura e persistente dopo la somministrazione di una singola dose di farmaco. Inoltre, la capacità dei diversi sartani di controllare la pressione arteriosa risulta strettamente dipendente dalla dose di farmaco impiegata, con un effetto che risulta crescente al crescere della stessa, e sulla base di una curva dose-risposta incrementale la cui progressione dipende proprio dalle caratteristiche farmacologiche delle diverse molecole, in termini di affinità di legame per il recettore e di "insormontabilità" dello stesso. In linea generale quanto maggiore è l'entità e sostenibilità del legame tra sartano e recettore di tipo AT1, tanto maggiore è la probabilità di un effetto antiipertensivo rilevante e soprattutto duraturo. Una valutazione della efficacia clinica dei diversi sartani condotta alla luce di tali caratteristiche può certamente permettere la

dimostrazione di differenze significative in termini di controllo pressorio, mentre tali differenze potrebbero risultare poco evidenti nel caso in cui si consideri l'efficacia antiipertensiva solo come espressione della riduzione di picco della pressione in risposta alla somministrazione dei diversi farmaci (**Figura 3**). La natura farmacologica del blocco RAS e lo stretto rapporto tra quest'ultimo, l'aumento dei livelli di angiotensina II e gli effetti di interazione con il legame recettoriale che a esso conseguono, rendono infatti tutte le diverse molecole di sartani aderenti al comportamento di tipo "A", ossia egualmente efficaci al picco di effetto antiipertensivo, ma differenziabili a distanza di 24 ore dalla somministrazione dei diversi farmaci (**Figura 3**). Tale profilo potrebbe poi essere amplificato dall'incremento progressivo delle dosi di farmaco somministrate sulla base di una logica di interazione tra caratteristiche della molecola e dosi somministrate, che fa presumere una efficacia più evidente per molecole come candesartan, dotata di un favorevole profilo di interazione farmacologico-clinica.

I farmaci descritti come "FARMACO A" sono caratterizzati da una curva dose-risposta piatta. Infatti l'aumento della dose (da 5 a 20 mg) non determina un aumento della riduzione della pressione arteriosa, ma solo una migliore copertura delle 24 ore. Pertanto i farmaci con queste caratteristiche devono essere somministrati a dosaggio pieno. Al contrario, i farmaci descritti come "FARMACO B" hanno una emivita sufficientemente lunga per coprire le 24 ore (sia per caratteristiche farmacocinetiche sia per l'utilizzo di sistemi di "slow release") anche alle basse dosi e pertanto possono essere somministrati a diverso dosaggio.

Il rapporto tra l'efficacia antiipertensiva dei diversi sartani e il rapporto con la dose somministrata è stata estesamente studiata da Elmfeldt e collaboratori (8) che hanno valutato l'efficacia di dosi crescenti di 4 sartani (losartan,

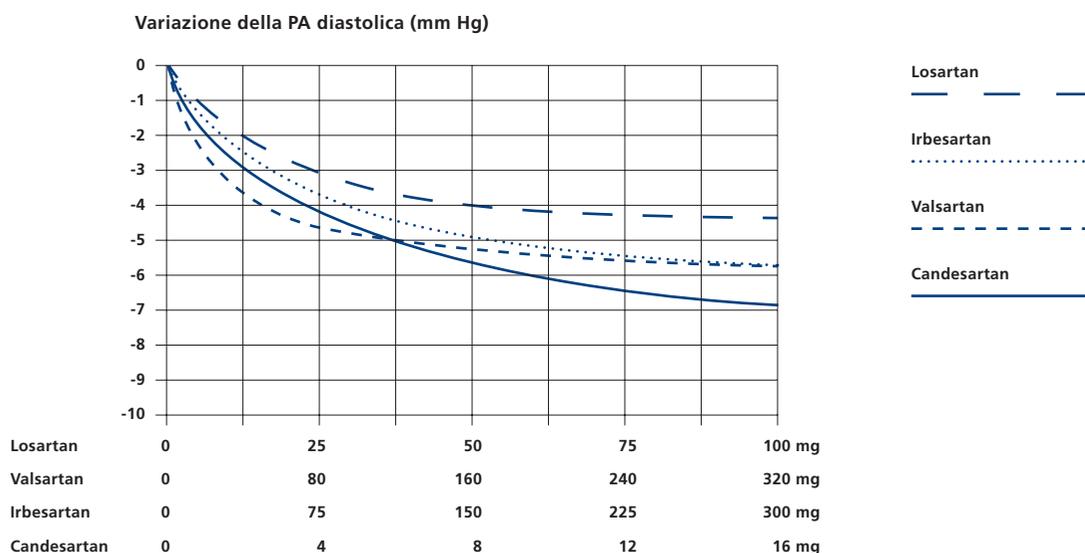


**Figura 3** Tipologia di risposta all'incremento della dose di un farmaco antiipertensivo.

candesartan, valsartan e irbesartan) quale emerge dalla revisione degli studi accreditati presso la Food and Drug Administration (FDA), e condotti secondo un approccio metodologicamente corretto e controllato con placebo in una ampia popolazione di soggetti con ipertensione di grado lieve-moderato. In particolare la metanalisi ha confrontato l'effetto delle diverse molecole quale emerge dall'analisi dell'efficacia antiipertensiva valutata prima della assunzione della dose successiva di farmaco (al cosiddetto "trough"), ossia in corrispondenza della porzione più distale del profilo pressorio rispetto all'assunzione di una dose giornaliera di farmaco. In accordo con quanto descritto in precedenza, tale approccio permette una valutazione dell'efficacia antiipertensiva che tiene conto sia dell'entità dell'effetto sia della sua durata, amplificando eventuali differenze tra le diverse molecole con caratteristiche diverse. Lo studio ha dimostrato come la riduzione della pressione arteriosa diastolica (obiettivo primario dello studio) risulti più evidente nei pazienti trattati con candesartan, con una differenza che risulta evidente per tutte le dosi di farmaco messe a confronto, e raggiunge la significatività statistica in confronto con valsartan (**Figura 4**).

La differenza risulta " clinicamente rilevante " sia nei confronti di losartan (2.0 mmHg; 95% CI -0,4/4,3 mmHg) sia di valsartan (1,8 mmHg; 95% IC 0,2/3,3 mmHg), anche se solo in quest'ultimo caso è dimostrabile una significatività statistica. Per contro la evidenza risulta più limitata rispetto a irbesartan, la cui curva dose-risposta risulta meno progressiva (**Figura 4**). E' interessante notare come le in-

formazioni circa l'efficacia antiipertensiva comparata dei diversi sartani presi in considerazione risulti intuitivamente più evidente quando i dati riportati nella **Figura 4** vengano letti in senso orizzontale, cercando di comparare l'entità della riduzione pressoria con la dose di farmaco impiegata per ottenerla. In particolare, secondo questo approccio un'analogia riduzione della pressione diastolica può essere ottenuta con una dose più ridotta di candesartan e più elevata di losartan e valsartan, il che permette di ipotizzare una maggiore percentuale di successo terapeutico alla dose usualmente raccomandata per i pazienti trattati con candesartan rispetto alle altre molecole della stessa classe. Il limite sostanziale dello studio di Elmfeldt e collaboratori è rappresentato certamente dal fatto che il confronto tra le molecole emerge dalla revisione di studi diversi non necessariamente omogenei quanto a caratteristiche di base della casistica e modalità globali di intervento. Tuttavia, i risultati quali emergono dalla metanalisi sono largamente in accordo con quanto dimostrato da studi di confronto diretto nei quali l'efficacia statisticamente superiore di candesartan in termini di controllo pressorio è stata dimostrata sia nei confronti di losartan (9-12) sia nel confronto multiplo con losartan e valsartan (13), mentre un solo studio non ha confermato tale superiorità (14). La sola meta-analisi di Conlin e colleghi (15) non è stata in grado di dimostrare alcuna differenza nell'efficacia antiipertensiva delle diverse molecole di AT<sub>1</sub> bloccanti. La motivazione risiede nelle caratteristiche degli studi, nella scarsità di confronti diretti, ma soprattutto nel mancato aggiustamento dei risultati degli studi per l'effetto del placebo, condizione che rende



**Figura 4** Riduzione della pressione diastolica e confronto tra dosi impiegate di diversi sartani negli studi condotti per la registrazione presso la FDA (8).

il confronto diretto tra farmaci difficilmente interpretabile per quanto riguarda la reale efficacia comparativa. Per contro, i risultati sono largamente in accordo con i presupposti di natura farmacologica, e soprattutto con le differenze tra farmaci in termini di modalità nel legame recettoriale che privilegia la molecola, il candesartan, che dimostra una migliore capacità di controllo della pressione arteriosa.

La differenza nell'efficacia antiipertensiva presumibile sulla base della metanalisi descritta in precedenza è stata recentemente confermata dalla pubblicazione dei dati di confronto disponibili tra candesartan e losartan, raccolti in una serie di 13 studi clinici controllati che hanno coinvolto oltre 4000 pazienti e condotti secondo un disegno sperimentale di confronto diretto e randomizzato (16). In particolare il confronto tra i due farmaci è stato condotto sulla base della riduzione dei valori di pressione sistolica e diastolica indotta dalla terapia, sia nella popolazione generale, sia in alcune sotto-popolazioni di interesse identificate sulla base delle dosi di farmaco impiegate e dell'eventuale combinazione con la terapia diuretica. Complessivamente l'analisi dei dati ha confermato la superiore efficacia antiipertensiva di candesartan con una differenza in termini di riduzione della pressione sistolica a favore di tale farmaco nell'ordine

di oltre 3 mmHg (-3,22 mmHg  $p < 0,001$ ) (Figura 5), a fronte di una evidente omogeneità nelle caratteristiche degli studi presi in considerazione.

In questa revisione globale sono compresi alcuni studi che hanno dimostrato, singolarmente e secondo un disegno sperimentale di confronto diretto in doppio-cieco, la superiorità di candesartan rispetto a losartan. In particolare lo studio di Laucourciere e colleghi (10) ha confrontato in 109 pazienti l'efficacia antiipertensiva di 2 diverse dosi di candesartan (8 e 16 mg/die) con quella di losartan (50 e 100 mg/die) dimostrando in entrambi i casi una maggiore riduzione della pressione arteriosa dell'ordine di circa 4 mmHg a favore di candesartan. Vidt e colleghi (12) hanno confrontato l'efficacia di dosi incrementali di candesartan (da 16 a 32 mg/die) e losartan (da 50 a 100 mg/die) secondo uno schema di titolazione forzata in una popolazione di 611 pazienti con ipertensione di grado lieve-moderato, derivandone evidenze di una maggiore efficacia antiipertensiva di candesartan sia alla valutazione di picco (6 ore dopo la somministrazione del farmaco), sia alla valutazione al "trough" (24 ore dopo la somministrazione), sia a distanza di 48 ore dalla assunzione dello stesso (Figura 6), dimostrando una omogeneità della efficacia antiiper-

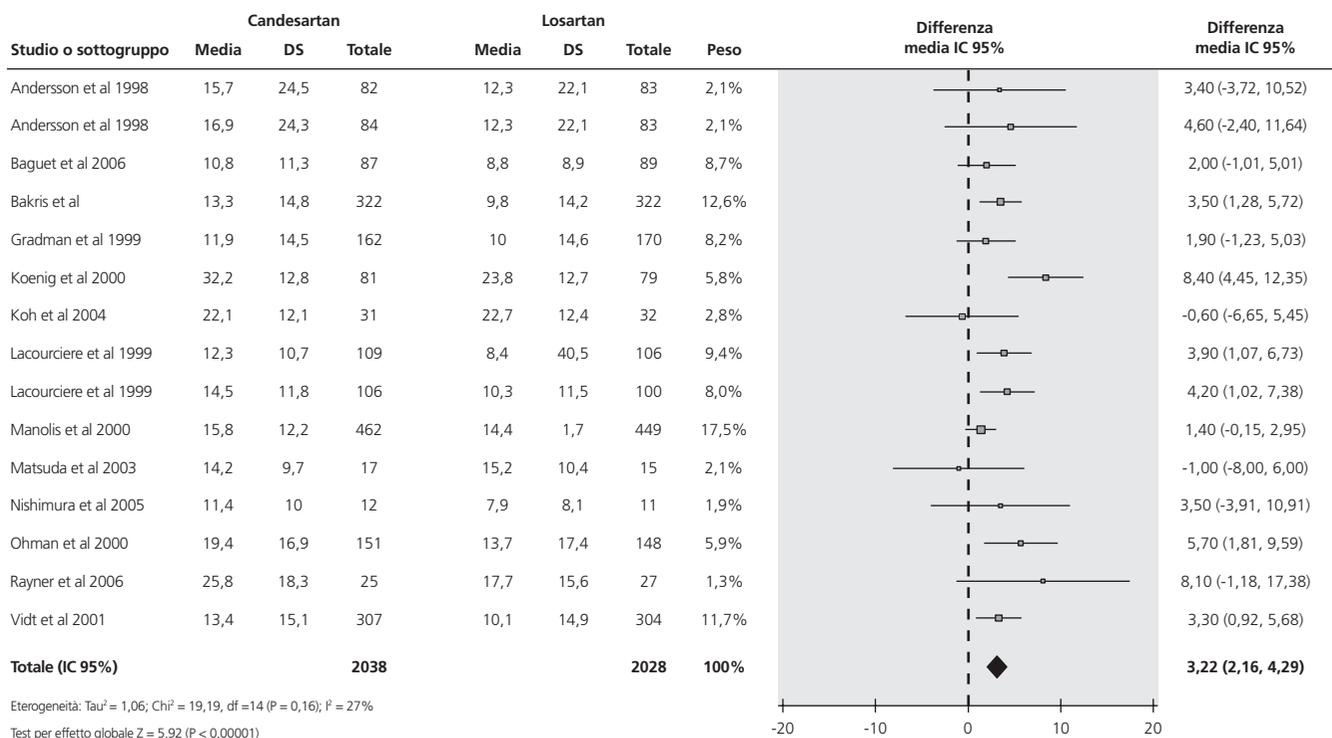
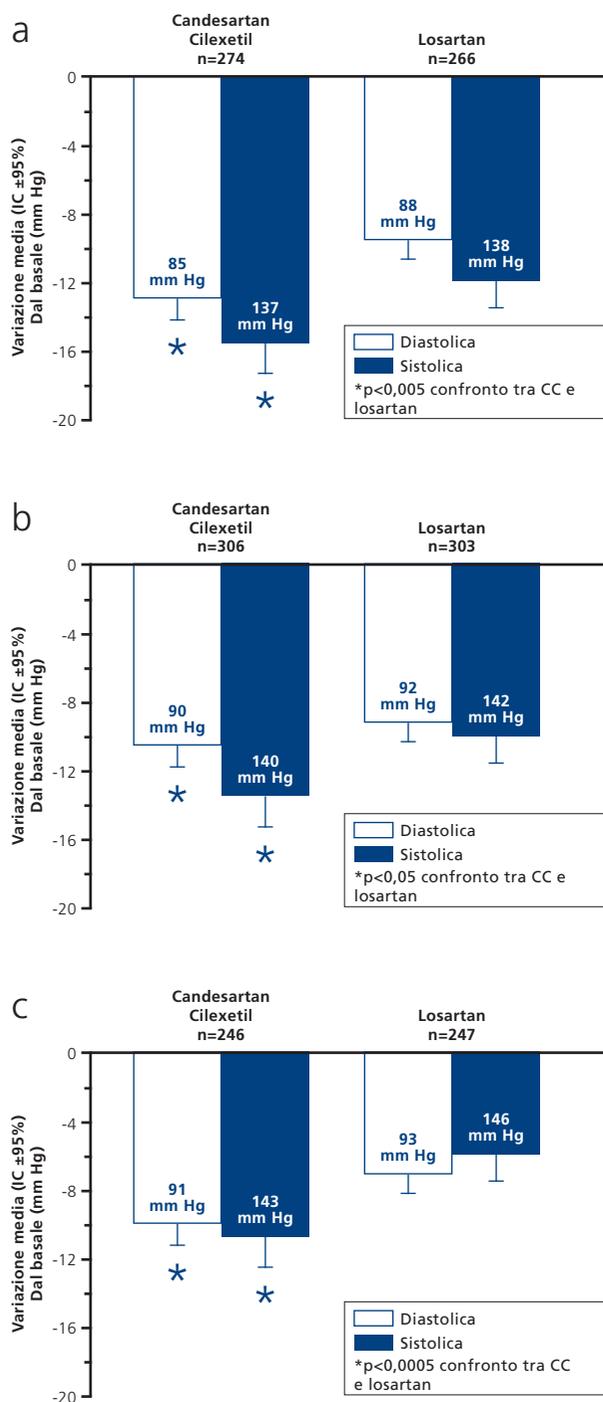


Figura 5 Riduzione dei valori di pressione sistolica negli studi controllati di confronto tra candesartan e Losartan (16).



**Figura 6** Effetti della somministrazione di candesartan cilexetil e losartan sulla riduzione della pressione arteriosa al picco (a), dopo 24 (b) e 48 (c) ore dall'assunzione del farmaco (da ref.12).

tensiva distribuita in maniera uniforme su tutto il profilo pressorio delle 24 ore.

Conclusioni analoghe sono state raggiunte dallo studio di Bakris e colleghi (11), condotto mettendo a confronto dosi più elevate di candesartan (32 mg vs. 100 mg di losartan), e dallo studio di Andersson e colleghi (9) che ha confrontato due diverse dosi di candesartan 8 e 16 mg/die con l'efficacia di 50 mg/die di losartan, derivandone un vantaggio per il primo dei due farmaci di entità comparabile a quella dello studio precedente (da 3,4 a 4,6 mmHg).

Il vantaggio terapeutico dimostrato da candesartan risulta confermato anche considerando separatamente le maggiori aree di possibile eterogeneità interpretativa dei risultati, ossia quelle relative all'effetto di dosi diverse dei farmaci in studio e all'impatto sul controllo pressorio delle eventuali combinazioni con altri farmaci antiipertensivi. Nella meta-analisi di Meredith e colleghi (16) il vantaggio terapeutico dell'impiego di candesartan è stato separatamente confermato sia nei pazienti trattati in monoterapia con dosi ridotte o elevate di farmaci, sia nei pazienti nei quali i sartani sono stati utilizzati in combinazione con diuretici, che rappresentano la classe di farmaci più frequentemente associata al trattamento con questi farmaci (**Tabella 2**), e la cui associazione risulta in grado di amplificare sensibilmente la differenza in termini di efficacia antiipertensiva, come emerge dalla differenza ponderata tra i valori medi di riduzione pressoria associati con l'impiego dei due farmaci (**Tabella 2**).

Anche nel caso della terapia di combinazione con il diuretico esistono evidenze di singoli studi di confronto in doppio cieco che supportano la maggiore efficacia antiipertensiva di candesartan, e in particolare lo studio di Koenig e colleghi (17) che hanno messo a confronto la combinazione di idroclorotiazide rispettivamente con 16 e 50 mg/die di candesartan o losartan, derivandone per il primo un evidente vantaggio in termini di riduzione pressoria sistolica (-8,4 mmHg, IC 95% 4,45/12,35) e diastolica (**Figura 5**).

Risultati del tutto analoghi sono stati ottenuti consideran-

Sottogruppo	Differenza ponderata della riduzione della PA sistolica in (Candesartan-Losartan, mmHg)	IC 95%
Monoterapia	2,57	1,71-3,44
Studi con basse dosi (L=25/50, C=4-8 mg/die)	2,74	0,83-4,64
Studi con alte dosi L=100, C=12, 16, 32 mg/die)	2,49	1,52-3,47
Associazione con Idroclorotiazide	7,03	4,26-9,8

**Tabella 2** Differenza ponderata della riduzione dei valori pressori nei pazienti trattati con Candesartan e Losartan.

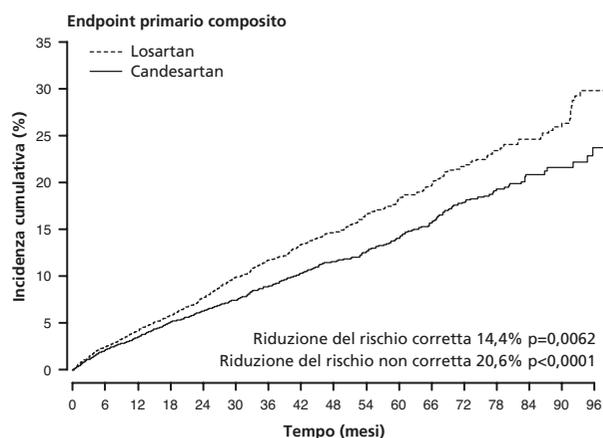
do le modificazioni della pressione diastolica, suggerendo come la differenza tra i due trattamenti non possa essere attribuita a fattori confondenti di natura clinica o a differenze nei criteri di utilizzo dei farmaci a confronto, ma possa ragionevolmente dipendere da quelle differenze nel profilo farmacologico che sono state descritte nei paragrafi precedenti. In particolare, è interessante notare come i risultati della meta-analisi in esame rispecchino largamente quelli descritti in precedenza (8) e siano ottenuti sulla base di un approccio metodologico sostanzialmente diverso, ma comunque fortemente influenzato dalle differenze nelle caratteristiche del profilo di legame recettoriale delle molecole in gioco.

L'aspetto rilevante della differenza nell'efficacia antiipertensiva osservata nelle due meta-analisi descritte in precedenza risiede nella potenziale ricaduta clinica che questa differenza sarebbe in grado di determinare sotto forma di incidenza di eventi cardiovascolari. Infatti le evidenze emerse dalla revisione globale dei dati di intervento in clinica (5) dimostrano in maniera indiscutibile come, per una differenza apparentemente modesta quale quella osservata tra candesartan e losartan in termini di riduzione dei valori di pressione sistolica, ci si possa attendere una ulteriore riduzione a favore di candesartan di circa il 7% per quanto riguarda l'incidenza di cardiopatia ischemica, e del 9% per quanto attiene alla prevenzione dell'ictus. Tutto ciò potrebbe avere una sostanziale rilevanza in clinica, soprattutto in ragione della possibilità di ottenere tale riduzione attraverso un impiego di dosaggi del farmaco nel range di quelli comunemente raccomandati nella pratica clinica.

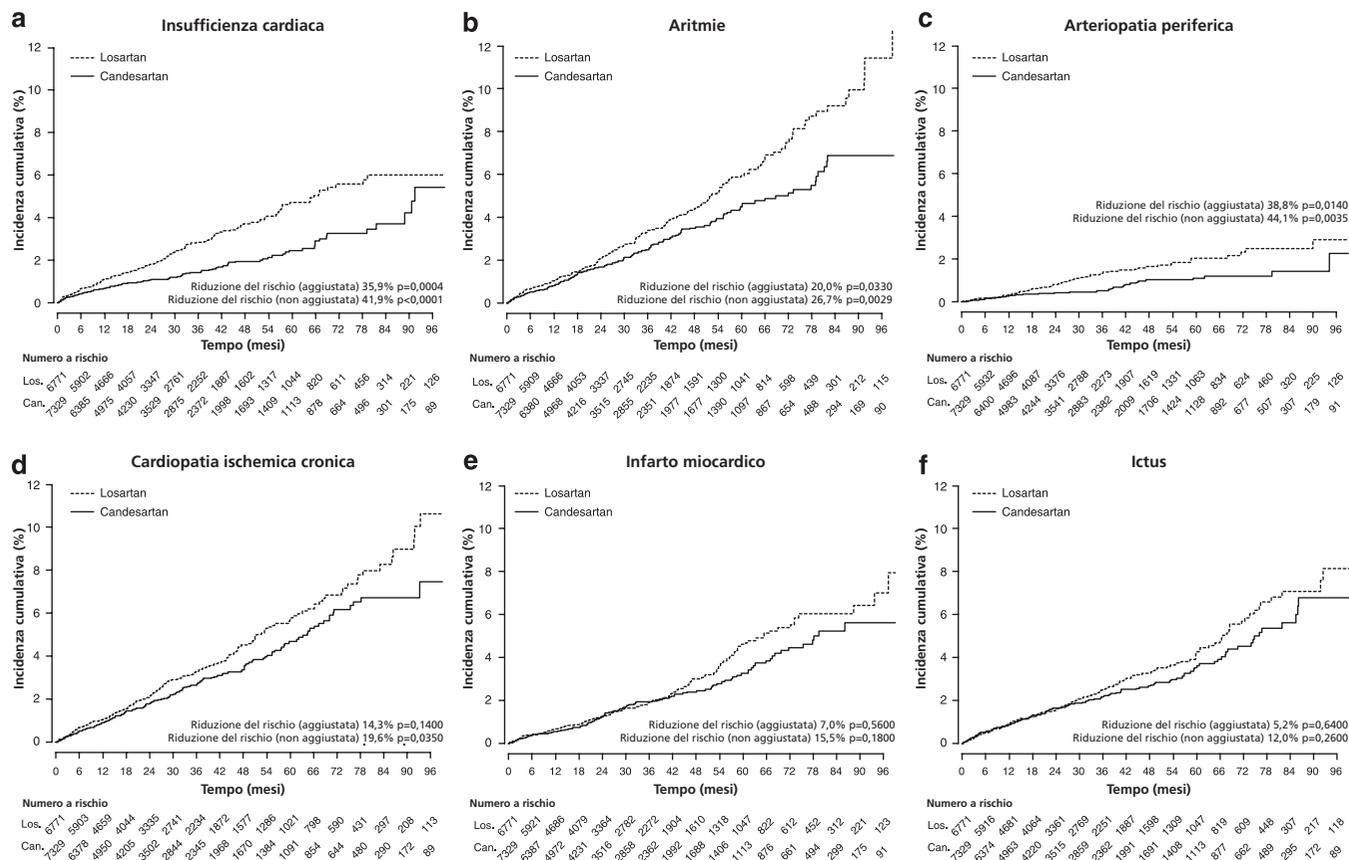
In pratica, una dimostrazione reale e prospettica di tale verosimile ipotesi oggi non è disponibile, anche se recentemente Kjeldsen e colleghi (18) hanno pubblicato un interessante lavoro nel quale candesartan (4-16 mg/die) e losartan (50-10 mg/die) sono stati confrontati per la loro capacità di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori qualora somministrati a una popolazione di oltre 14000 pazienti (6771 losartan e 7329 candesartan) afferenti a 72 centri clinici ubicati in Svezia, e trattati con i due farmaci in esame sulla base di una logica di somministrazione largamente bilanciata, ma affidata a criteri di pratica clinica aderente alla realtà di intervento non codificato. Il destino prognostico dei pazienti è stato monitorato utilizzando le informazioni di un registro nazionale delle cause di morte e ospedalizzazione, e sulla base di tale fonte di informazioni qualificata è stato possibile acquisire alcuni dati di interesse e in grado

di ampliare l'orizzonte di efficacia per una classe di farmaci di largo impiego. In particolare, pur con le limitazioni metodologiche indicate in precedenza, i dati emersi dallo studio hanno dimostrato come il trattamento con candesartan si associ a una riduzione del rischio relativo di malattia cardiovascolare (obiettivo primario) (0,86, IC 95%=0,77-0,96;  $p=0,0062$ ) (**Figura 7**) associato a una riduzione dell'incidenza di insufficienza cardiaca ( $p<0,0004$ ), aritmie ( $p<0,033$ ) e arteriopatia periferica ( $p=0,014$ ) (**Figura 8**).

Per quanto riguarda l'incidenza di complicanze rilevanti come l'infarto miocardico acuto e l'ictus, essa è risultata lievemente ridotta nei pazienti trattati con candesartan anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (-7% e -5% rispettivamente), probabilmente in ragione dell'assoluta sovrapposibilità osservata nel controllo pressorio tra i due gruppi come conseguenza diretta di un maggiore ricorso alla terapia di combinazione nel gruppo losartan, in particolare per quanto attiene all'impiego di associazioni tra sartano e diuretici (differenza=+16%). Anche l'incidenza di diabete mellito è risultata lievemente, ma non significativamente, minore nei pazienti assegnati al trattamento con candesartan (HR=0,90; IC 95%=0,77-1,05,  $p=0,19$ ). Tale osservazione, unitamente alla dimostrazione di una maggiore efficacia a parità di controllo pressorio, suggerisce la possibilità che le differenze tra i due farmaci possano rendersi evidenti sia in termini di controllo della pressione arteriosa sia come effetto di prevenzione a più ampio spettro. La peculiare interazione tra farmaco e recettore può infatti tradursi in diversi vantaggi come è emerso da studi di intervento nei quali candesartan ha mostrato una sostanziale efficacia anche laddove altre mo-



**Figura 7** Incidenza dell'endpoint primario in pazienti ipertesi trattati con losartan o candesartan (18).



**Figura 8** Incidenze delle complicanze cardiovascolari maggiori in pazienti ipertesi trattati con losartan o candesartan (18).

lecole agenti sullo stesso sistema avevano fallito o manifestato un successo solo parziale (per esempio negli studi CHARM e DIRECT).

Complessivamente esiste quindi una serie rilevante di elementi che suggeriscono come, all'interno di una classe apparentemente omogenea quali i sartani, sia possibile identificare molecole di maggiore e minore impatto in termini di controllo pressorio e conseguentemente di rilevanza clinica. Com'è ovvio attendersi, i dati a disposizione sono limitati, ma univoci e, indipendentemente dalle modalità con le quali sono stati assemblati, sembrano permettere una sorta di costruzione conseguente e lineare tra alcuni aspetti qualificanti del profilo farmacologico (per esempio, affinità e insormontabilità del legame, resistenza alla competizione da agonisti) e differenze rilevanti nella ricaduta clinica, quali quelli che caratterizzano soprattutto il candesartan rispetto agli altri farmaci della stessa classe. Un aspetto rilevante è rappresentato dalla possibilità che tali proprietà peculiari possano tradursi in una serie di vantaggi terapeutici ad ampio spettro, che includano situazioni di rischio o malattia cardiovascolare nei cui confronti altri bloccanti del RAS si

sono rivelati solo parzialmente efficaci. Tutto ciò sembra essere particolarmente vero nella popolazione che presenta danno d'organo cardiaco o vascolare come i soggetti affetti da insufficienza cardiaca (soprattutto con funzione sistolica conservata) o retinopatia diabetica, nei quali il solo controllo pressorio non è sufficiente a migliorare la prognosi clinica, e nei quali potrebbe essere vincente proprio la natura dell'intervento recettoriale.

## Il ruolo degli studi di intervento

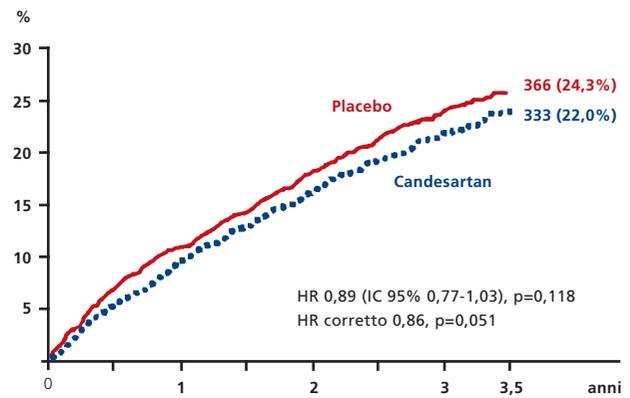
L'efficacia clinica di candesartan emerge in maniera evidente proprio in quegli studi nei quali il farmaco è stato impiegato in situazioni nelle quali il controllo pressorio potrebbe non essere sufficiente e la disponibilità di caratteristiche aggiuntive di natura strutturale potrebbe, per contro, giocare un ruolo primario. In quest'ottica alcune delle informazioni più interessanti emergono dallo studio CHARM (19-22), nel quale l'impiego di candesartan (titolato fino a 32 mg/die) in pazienti con scompenso car-

diaco di varia natura si è tradotto in una riduzione della mortalità che ha assunto contorni assai interessanti anche nella diverse sottopopolazioni studiate e suddivise sulla base della caratteristiche in termini di intolleranza agli ACE-inibitori (20) o preservata funzione sistolica (22). In particolare quest'ultima popolazione, oggetto dello studio CHARM-Preserved, riveste una importanza sostanziale perché costituita in gran parte da pazienti con storia di ipertensione arteriosa, nei quali la presenza di scompenso cardiaco consegue verosimilmente alla progressione della cardiopatia ipertensiva. In questi pazienti, nei quali le strategie di intervento codificate risultano solo parzialmente efficaci, il trattamento con candesartan si è tradotto in una riduzione della incidenza combinata di mortalità e ospedalizzazione per scompenso che ha raggiunto il limite della significatività statistica (**Figura 9**), e rappresenta il risultato più apprezzabile ottenuto in tale popolazione di pazienti in termini di prognosi clinica.

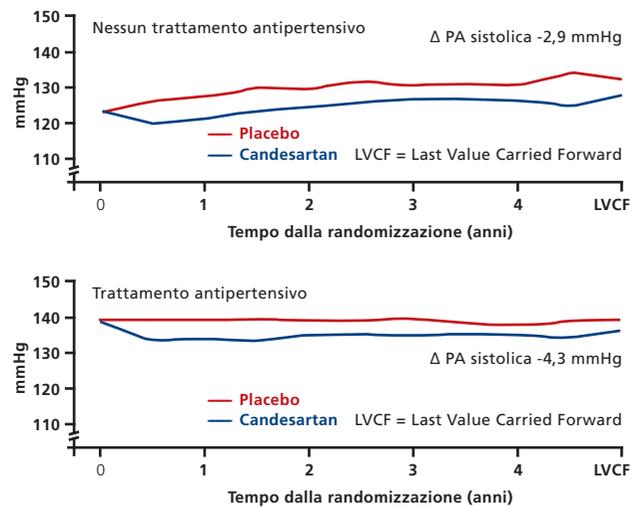
Altri farmaci della stessa classe e in particolare irbesartan (23) sono stati infatti impiegati in pazienti con alterata funzione diastolica del ventricolo sinistro, senza che il trattamento abbia portato a un vantaggio evidente in termini di eventi cardiovascolari maggiori. Ciò potrebbe dipendere dalla natura della casistica, ma anche dalla differenza sostanziale nelle caratteristiche delle molecole in gioco, tra le quali certamente le proprietà di legame al recettore dimostrate da candesartan, che potrebbero risultare di grande rilevanza clinica.

Lo stesso profilo vantaggioso in termini di interazione recettoriale potrebbe essere in gioco nel confronto con altre classi di farmaci antiipertensivi come i calcio-antagonisti, largamente impiegati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e delle sue complicanze. Tale aspetto emerge chiaramente dai risultati dello studio CASE-J (24), nel quale il trattamento con candesartan è stato confrontato con amlodipina in una popolazione di pazienti giapponesi con elevato profilo di rischio cardiovascolare e nei quali i due farmaci sono risultati equivalenti in termini di controllo pressorio e morbilità/mortalità cardiovascolare (HR= 1,01; IC 95%=0,79-1,28, p=0,969). Il vantaggio preventivo del blocco AT<sub>1</sub> emerge, per contro, nel controllo del profilo metabolico e in particolare nella prevenzione del diabete la cui incidenza è risultata significativamente minore nei soggetti trattati con il sartano (HR= 0,64; 0,43-0,97, p=0,033), a testimonianza della natura vantaggiosa di tale strategia di intervento al di là del controllo della pressione arteriosa.

Lo studio di intervento nel quale le caratteristiche specifiche di prevenzione di candesartan risultano più evidenti, anche in confronto con altre molecole attive sullo stesso sistema, è certamente lo studio DIRECT (25,26), finalizzato primariamente a valutare la capacità di candesartan (32 mg/die) in confronto con placebo nella prevenzione dello sviluppo o progressione della retinopatia diabetica e nel quale i risultati più interessanti sono stati osservati proprio nella prevenzione della retinopatia diabetica nella popolazione affetta da diabete di tipo 1. Nello stesso studio, nel braccio di pazienti con diabete di tipo 2, gravato da una elevata percentuale di pazienti con ipertensione arteriosa, una riduzione modesta ma significativa della pressione arteriosa sistolica e diastolica (**Figura 10**) era associata a un aumento della percentuale di pazienti



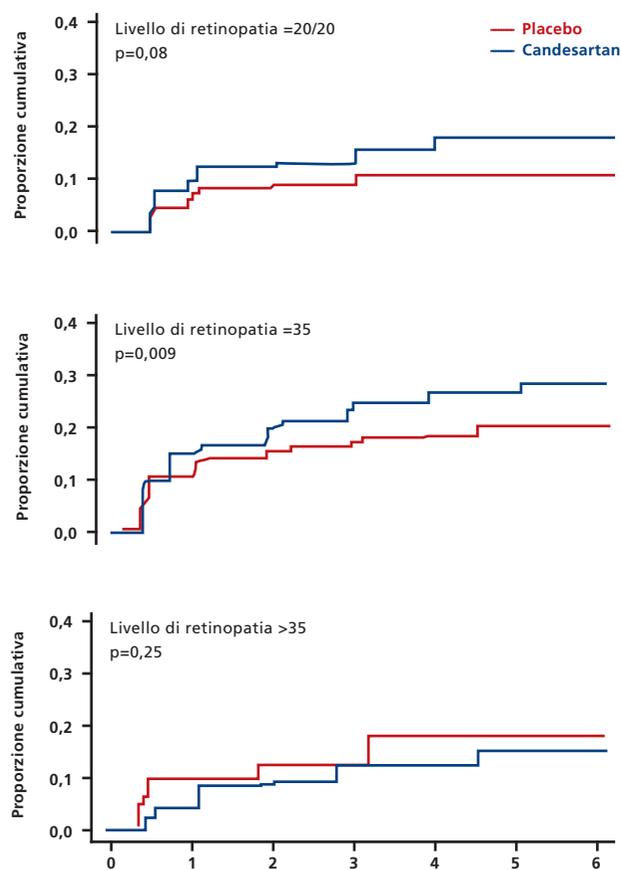
**Figura 9** Incidenza combinata di mortalità e ospedalizzazione in pazienti con insufficienza cardiaca e conservata funzione sistolica e trattati con candesartan o placebo (22).



**Figura 10** Modificazioni della pressione arteriosa nella popolazione diabetica di tipo 2 trattata con candesartan o placebo (25).

che andava incontro a una regressione significativa della retinopatia iniziale (**Figura 11**), dimostrando una efficacia di intervento che non aveva trovato alcun riscontro prospettico negli studi precedenti, condotti in prevalenza con l'impiego di ACE-inibitori e gravati dallo studio di un campione insufficiente di popolazione (per esempio lo studio EUCLID), o dalla natura secondaria o accessoria dell'endpoint retinico (per esempio gli studi ADVANCE e UKPDS). In particolare l'analisi separata dei sottogruppi di pazienti dello studio DIRECT ha dimostrato come la percentuale di pazienti che andava incontro alla regressione della retinopatia fosse maggiore nel sottogruppo di coloro che presentavano in partenza un minore grado di compromissione retinica (**Figura 11**). Tutto ciò è in perfetto accordo con una ipotesi di interazione recettoriale che risulterebbe in grado di bloccare e invertire l'evoluzione vascolare negativa a livello retinico in quei soggetti nei quali il meccanismo di base risulta ancora caratterizzato da una sostanziale componente funzionale. Negli stadi più avanzati, la natura strutturale del danno rende impos-

sibile ogni intervento di rimaneggiamento favorevole, e tale inefficacia della terapia si applica indipendentemente dal meccanismo d'azione dei farmaci in causa. L'aspetto rilevante della prevenzione della retinopatia diabetica è certamente duplice: da un lato vi è la prevenzione di una condizione fortemente invalidante per il paziente e per la sua qualità di vita, dall'altro la possibilità che il beneficio che si evidenzia a livello retinico possa riprodursi anche a livello di altri distretti arteriosi, e tradursi in un vantaggio in termini clinici in accordo con l'osservazione che la presenza di retinopatia diabetica si associa a un incremento del rischio relativo di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e ictus (25,26). In tutto ciò le caratteristiche specifiche di candesartan potrebbero risultare l'elemento in grado di condizionare il successo dell'intervento, in ragione delle numerose evidenze che suggeriscono come proprio l'entità del blocco RAS e l'eventuale stimolazione di sistemi di protezione vascolare alternativi (per esempio i recettori  $AT_2$ , ACE- $2$ ) possano rappresentare la chiave per la comprensione dei meccanismi alla base delle principali complicanze cardiovascolari.



**Figura 11** Effetti del trattamento con candesartan o placebo nei pazienti diabetici di tipo 2 con diversi livelli di retinopatia pre-trattamento (25).

In conclusione, l'inibizione del sistema RAS ottenuta attraverso il blocco farmacologico dei recettori di tipo  $AT_1$  per l'angiotensina II rappresenta una delle strategie di maggiore successo nella prevenzione cardiovascolare. Le diverse molecole in grado di bloccare tali recettori differiscono in maniera sostanziale per alcuni aspetti del profilo farmacologico, soprattutto per quanto attiene alle modalità e alla persistenza di legame con il recettore  $AT_1$ . Tutto ciò sembra condizionare differenze clinicamente rilevanti nel controllo della pressione arteriosa a favore di molecole dotate di un legame "insormontabile" come il candesartan cilexetil, in grado di favorirne la capacità di agire sia nei confronti del controllo pressorio, sia nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari, anche rispetto ad altre molecole della stessa classe, in particolare il losartan nei cui confronti esiste un numero più rilevante di evidenze favorevoli. Tutto ciò apre un interessante spiraglio speculativo circa la possibilità che, relativamente ai sartani, caratterizzati da una apparente omogeneità per quanto attiene al meccanismo d'azione, si possa identificare una sostanziale variabilità di risposte farmacologiche, il cui inquadramento potrebbe permettere un'analisi più motivata delle ragioni di impiego di una classe di farmaci saldamente ancorati al presente e, al tempo stesso, ancora proiettati nel futuro.

## Bibliografia

- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004; 43(1):10-7.
- Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens*. 2008; 26 (10):2064-70
- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:b1665.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000; 52(3):415-72.
- Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 29;302(2):237-43.
- Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press*. 2002;11(5):293-301.
- Anderson OK, Neldam S. Candesartan cilexetil vs losartan. *J Hum Hypertens*. 1998;12(6):419-20.
- Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. *Am J Hypertens*. 1999;12(12 Pt 1-2):1181-7.
- Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(1):16-21.
- Vidt DG, White WB, Ridley E, et al. CLAIM Study Investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens*. 2001; 15(7):475-80
- Fridman KU, Elmfeldt D, Wysocki M, et al. Influence of AT1 receptor blockade on blood pressure, renal haemodynamics and hormonal responses to intravenous angiotensin II infusion in hypertensive patients. *Blood Press*. 2002;11(4):244-52.
- Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators. *Clin Ther*. 2000; 22(10):1186-203.
- Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens*. 2000;13(4 Pt 1):418-26.
- Meredith PA, Murray LS, McInnes GT. Comparison of the efficacy of candesartan and losartan: a meta-analysis of trials in the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009; 1-7.
- Koenig W. on behalf of the Multicentre Study Group. Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. Results of the CARLOS-study. *Clin Drug Invest Hypertens* 2000; 19:239-246.
- Kjeldsen SE, Ståhlhammar J, Hasvold P, et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009; 1-11.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003 6;362(9386):759-66.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 6;362(9386):772-6.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003 6;362(9386):767-71.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 6;362(9386):777-81.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
- Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension*. 2008; 51(2):393-8.
- Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al. DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 18;372(9647):1385-93.
- Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. DIRECT Programme Study Group. *Lancet*. 2008 18;372(9647):1394-402.

# L'impiego di Candesartan determina una riduzione dei costi dell'assistenza sanitaria dello scompenso cardiaco in Italia: i risultati di un'analisi farmaco-economica sui dati del PROGRAMMA CHARM

Giorgio L. Colombo | Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia

## Introduzione

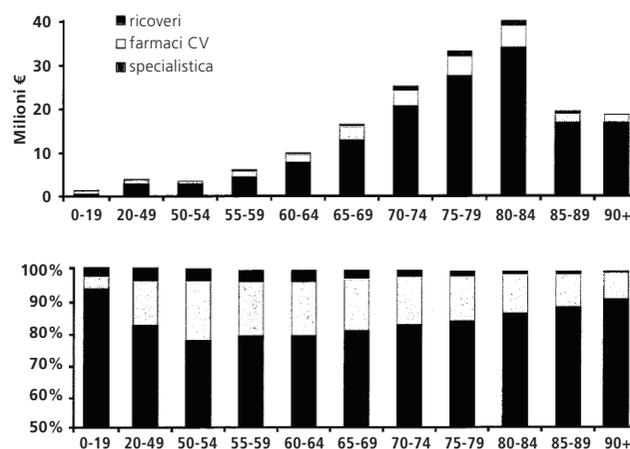
In Italia, lo scompenso cardiaco (SC) cronico rappresenta la principale causa di ricovero ospedaliero, con costi sociali e sanitari molto elevati. Si stima che il 75% dei costi sanitari sia attribuibile alla ospedalizzazione (1). I valori assoluti di costi indicano che il maggiore assorbimento di risorse si verifica per la popolazione di età > 65 anni e segnatamente nei soggetti fra 75 e 85 anni. Dall'analisi della distribuzione percentuale delle voci di spesa, la proporzione di costi attribuibili ai ricoveri presenta un trend in crescita dal 70% della classe di età fra 50-54 anni all'85% degli ultranovantenni (**Figura 1**) (2).

E' quindi oggetto di attenta osservazione dal punto di vista di Public Policy la possibile riduzione dei tassi di ricovero ospedaliero per SC; questo è un fattore chiave che deve essere adeguatamente valutato da parte delle istituzioni e del personale sanitario, per valutare in pieno il beneficio del corretto trattamento farmacologico sul sistema sanitario (3).

## L'analisi farmaco-economica

Dall'ampiezza dei dati ottenuti dal programma CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), che ha coinvolto 7.599 pazienti affetti da SC cronico sintomatico è stato possibile sviluppa-

re anche per l'Italia una analisi farmaco-economica sull'uso di candesartan nel trattamento dello SC (4). La valutazione si è basata sui risultati dei tre trial clinici randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di confronto candesartan vs. placebo (aggiunti a terapia standard) in pazienti con SC in classe NYHA II-IV. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con candesartan (titolato sino al dosaggio massimo tollerato di 32 mg/die) o con placebo e seguiti per almeno 2 anni. L'end-point primario dei tre singoli trial era l'insieme composito di mortalità cardiovascolare



**Figura 1** Valori assoluti e distribuzione percentuale dei costi per l'assistenza ospedaliera, farmaceutica e specialistica ambulatoriale nello scompenso cardiaco (ICD9 428 xx) 2004. CV = cardiovascolari.

o ricovero ospedaliero per aggravamento dello scompenso cardiaco. L'end-point primario della valutazione complessiva (CHARM-Overall) era la mortalità per tutte le cause (5, 6, 7, 8, 9, 10).

La valutazione farmacoeconomica ha tenuto conto degli end-point primari dei tre trial che compongono lo studio CHARM ed è stata effettuata sui dati relativi all'utilizzo delle risorse raccolti contestualmente allo studio:

- Terapia farmacologica cardiovascolare
- DRG<sup>1</sup> per ricovero ospedaliero per cause cardiovascolari e non
- Procedure/interventi chirurgici cardiovascolari

L'analisi costo-efficacia (CEA), valutata sui dati del CHARM, in base ai costi del DRG, ha calcolato il costo per anno di vita guadagnato (LYG, life year gained). La CEA ha valutato i rapporti incrementali costo-efficacia come costo per anno di vita guadagnato nei trial con Frazione Eiezione Ventricolare Sinistra (FEVS) ridotta (CHARM Alternative, in cui erano arruolati pazienti con FEVS pari o inferiore al 40% non in terapia con ACE-inibitori a causa di precedente intolleranza, e CHARM Added, in cui erano arruolati pazienti con FEVS pari o inferiore al 40% in terapia con ACE-inibitori). Il razionale si basa sull'incremento significativo della sopravvivenza con candesartan rilevato in questi 2 studi combinati.

Nel CHARM-Overall, il 63,8% dei pazienti del gruppo placebo è stato ricoverato in ospedale almeno una volta per qualsiasi causa, rispetto al 62,4% nel gruppo candesartan. Nel CHARM-Alternative, il 63,3% dei pazienti del gruppo placebo è stato ricoverato in ospedale almeno una volta per qualsiasi causa, rispetto al 60,2% del gruppo candesartan cilexetil (6).

Infine, nel CHARM-Overall il numero di ricoveri per paziente ospedalizzato è stato di 2,96 nel gruppo placebo, rispetto a 2,82 nel gruppo candesartan, mentre il numero medio di giorni trascorsi in ospedale per i pazienti ricoverati è stato: 26,3 giorni nel gruppo placebo vs. 25,2 nel gruppo candesartan. Il trattamento con candesartan ha determinato un numero inferiore ricoveri in ospedale (7182 per placebo vs. 6691) e di decessi (945 per placebo vs 886) (6).

La frequenza dei ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari specifiche dimostra che l'impiego di Candesaratan permette di ridurre:

- La percentuale di pazienti ricoverati per aggravamento dello SC (-20%)
- Il numero di ricoveri per aggravamento dello SC (-28%).

Il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER, incremental cost-effectiveness ratio) è risultato in un range che va da € 713 per CHARM-Alternative a dominante (costo inferiore a placebo) per CHARM-Added e per i dati combinati per FEVS ridotta (4).

I dati ottenuti sono coerenti con quelli di altri Paesi quali Francia, Germania e Regno Unito (**Tabella 4**).

Il programma CHARM ha dimostrato che, nei pazienti trattati con Candesaratan 32mg, la riduzione dei pazienti ricoverati per aggravamento dello SC e la riduzione ancora più marcata del numero di tali ricoveri, in assenza di aumento della durata della degenza, ha contribuito a diminuire i ricoveri (e i giorni di degenza) per qualsiasi causa, sebbene tale riduzione complessiva sia stata più modesta. Questo è dovuto al fatto che, a fronte della diminuzione dei ricoveri per aggravamento dello SC, l'aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con Candesaratan 32mg, li ha esposti per un tempo maggiore ad un rischio di ricovero per altre cause (**Figura 2 e 3**).

## ■ Discussione

Mediante l'analisi farmacoeconomica, è stato dimostrato che i risparmi derivanti anche da una modesta riduzione del tasso dei ricoveri ospedalieri da tutte le cause hanno ampiamente superato il costo del candesartan in Italia.

I risultati di costo-efficacia dell'uso di candesartan in Italia sono coerenti con i risultati ottenuti nelle valutazioni economiche effettuate in Francia, Germania e Regno Unito (5). Nell'analisi Costo-efficacia (CEA), il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER, ossia le risorse aggiuntive per un anno di vita salvato in più) è risultato secondo solo al

<sup>1</sup> Il sistema DRG/ROD (raggruppamenti Omogenei di Diagnosi) è un sistema di classificazione che si basa su raggruppamenti omogenei di diagnosi, traduzione italiana del sistema statunitense noto con la sigla DRG (Diagnosis Related Groups). È un sistema di classificazione dei pazienti dimessi dagli ospedali per eventi acuti che attualmente viene utilizzato anche in Italia come base per il finanziamento delle Aziende Ospedaliere. Tale sistema si basa su alcune informazioni contenute nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO) ed individua circa 500 classi di casistiche, tendenzialmente omogenee per quanto riguarda il consumo di risorse, la durata della degenza e, in parte, il profilo clinico. Con l'applicazione di tale sistema viene introdotto nel SSN una nuova modalità di finanziamento delle attività ospedaliere basato sulla remunerazione delle prestazioni mediante tariffe predeterminate. 'www.drg.it)

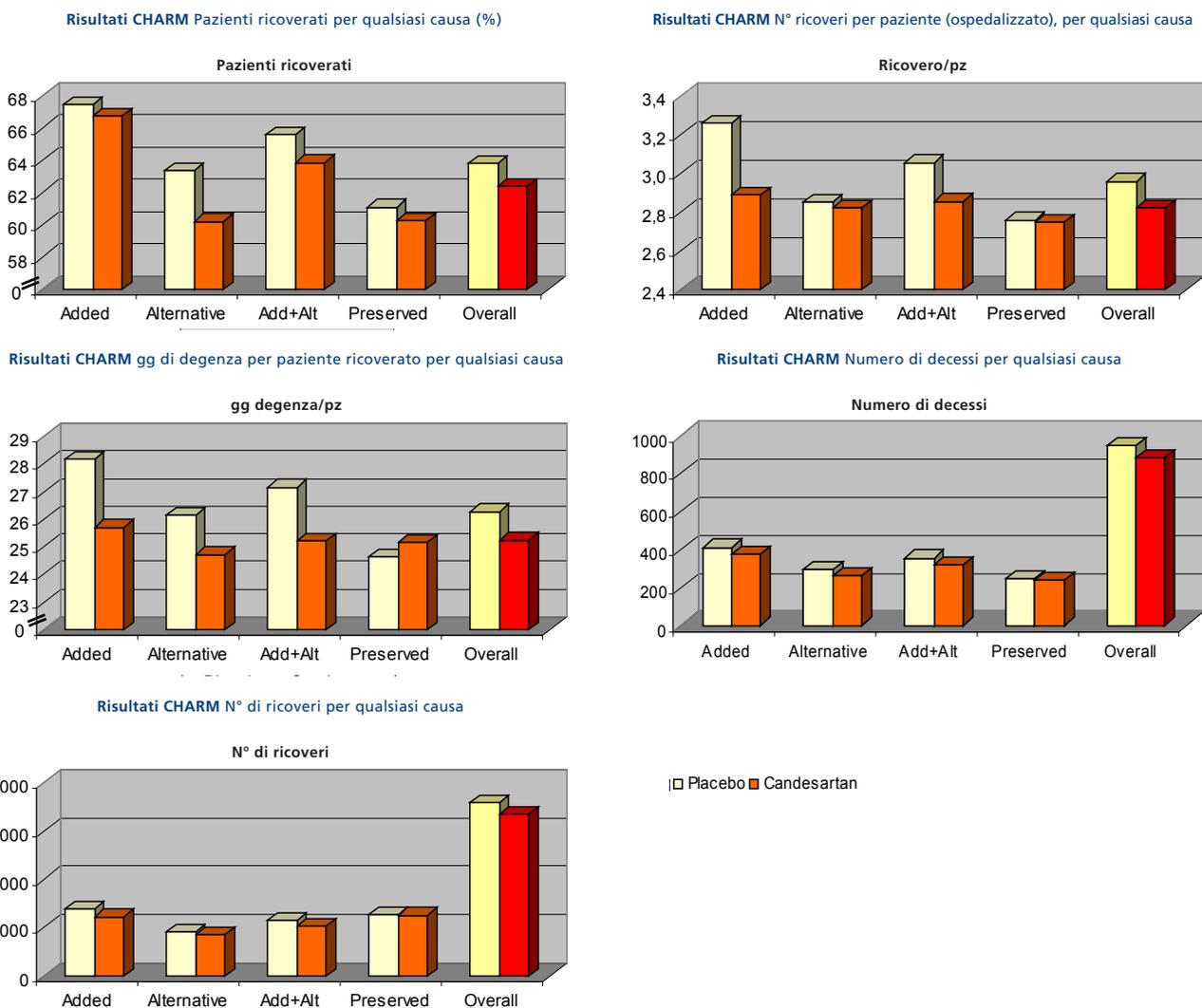


Figura 2 Risultati Analisi Farmaeconomica PROGRAMMA CHARM.

risultato ottenuto in Francia, dove il candesartan è stato dominante sia singolarmente nei trial con FEVS ridotta che nei loro dati accorpati (11, 12, 13) (Tabella 4).

I risultati economici, insieme ai risultati clinici del programma CHARM, hanno evidenti implicazioni per la gestione dei pazienti con SC in Italia. Il candesartan offre benefici clinici nello SC ad un costo aggiuntivo minimo o nullo per il sistema sanitario: il suo impiego nei pazienti con ridotta FEVS può portare a una riduzione dei costi diretti della sanità. Questo è un importante risultato per gli operatori sanitari e per la società più in generale, in quanto non vi è contrasto fra l'interesse del singolo paziente e quello della popolazione generale in carico al sistema sanitario.

Come sempre con questo tipo di analisi, esistono dei limiti. Come con tutte le analisi economiche basate su trial clinici

di durata limitata, vi è la preoccupazione che i costi possano in realtà essere solo posticipati e che vi possa essere una risalita dei costi nel corso della vita del paziente. Riteniamo tuttavia che ciò sia improbabile, vista la durata relativamente lunga del follow-up del CHARM rispetto all'aspettativa di vita media dei pazienti affetti da SC.

In conclusione, quando aggiunto alla terapia attualmente raccomandata, candesartan riduce i ricoveri per aggravamento dello SC e aumenta la sopravvivenza dei pazienti che ne sono affetti (6, 7, 8, 9), specificamente in quelli con FEVS ridotta (8, 10), a un costo aggiuntivo diretto minimo o nullo per il sistema sanitario italiano. Candesartan è quindi una terapia per lo SC, interessante anche in un'ottica economica, e rappresenta un valore aggiunto per il singolo paziente e per gli operatori sanitari.

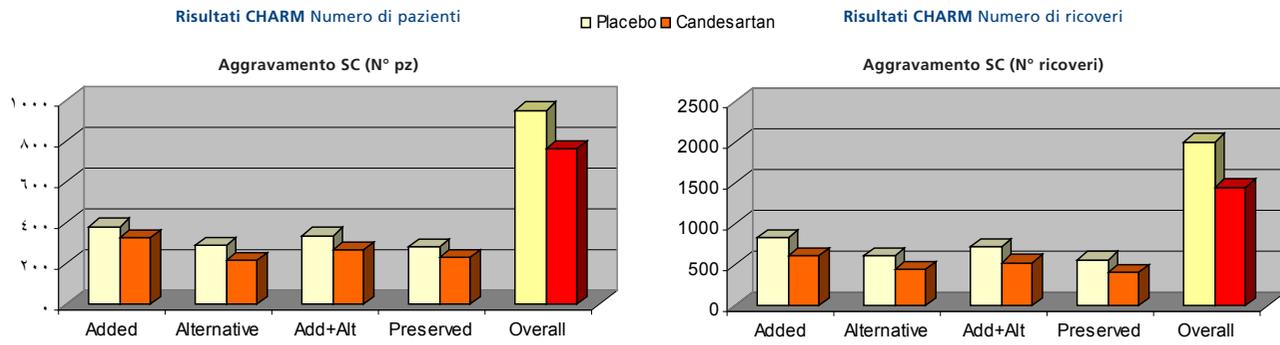


Figura 3 Risultati PROGRAMMA CHARM: numero di pazienti e di ricoveri.

Trial	LYG	Cost per LYG			
		Italia	Francia	Germania	Regno Unito
CHARM - Alternative	0,078	€ 713	Dominante	€ 3.881	€ 2.547
CHARM - Added	0,061	Dominante	Dominante	€ 1.427	Dominante
CHARM - FEVS ridotta (dati accorpati)	0,068	Dominante	Dominante	€ 2.997	€ 1.348

Tabella 1 Risultati: outcome economici - Analisi Costo-Efficacia (CEA). Costo-efficacia di Candesartan negli studi CHARM con FEVS ridotta (in base ai costi del DRG).

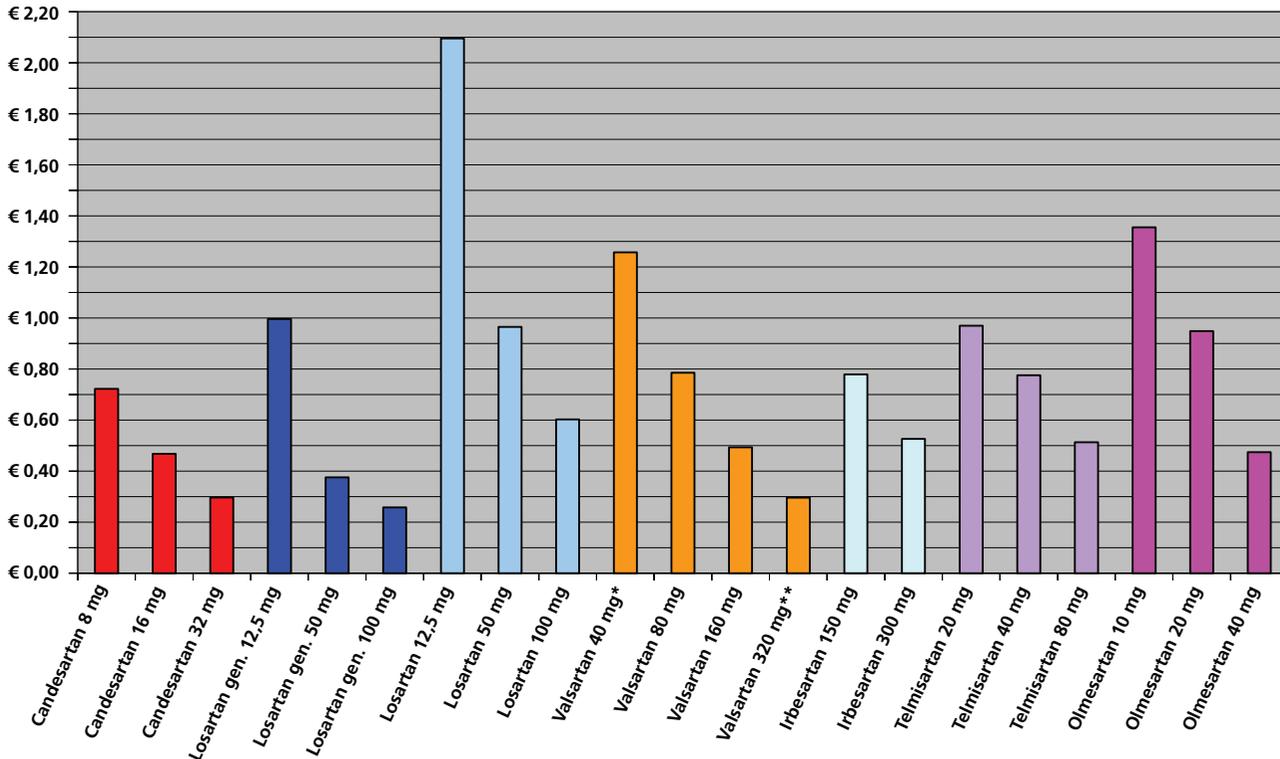


Figura 4 Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, costo delle DDD\*/die. \*DDD aggiornate e prezzi aggiornati al 1 marzo 2010. Fonte: elaborazione SAVE da WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

## Conclusioni

Attualmente, il processo di identificazione del farmaco appropriato da impiegare nel trattamento dello SC deve necessariamente far convergere sia gli aspetti relativi all'efficacia clinica, sia quelli inerenti alla spesa indotta a carico del SSN. Nella **Figura 4** vengono confrontati i costi delle DDD (aggiornate al 01 Marzo 2010, in combinazione con i dati provenienti dal WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) [www.whocc.no/actddd] (14, 15, 16) degli antagonisti dell'angiotensina II: sull'asse delle ascisse sono riportati i principi attivi, mentre sull'asse delle ordinate sono indicati i costi delle DDD.

In particolare, all'interno della stessa classe farmacologica degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, un'analisi dei dati (**Figura 4**) rivela che il Candesartan 32 mg presenta un costo delle DDD tra gli antagonisti dell'angiotensina II di € 0,30, seguito dal candesartan 16 mg (€ 0,47), mentre il Candesartan 8 mg rappresenta circa la DDD media con un costo pari a € 0,72., con un incremento di costo decisamente minimo (+€ 0,04 e + € 0,09) rispetto anche al losartan equivalente.

Da questi dati si evince il favorevole rapporto costo per DDD di alcuni antagonisti dei recettori della angiotensina II e in particolare di Candesartan.

La scelta Candesartan si può pertanto configurare in termini economici come vantaggiosa rispetto all'uso di alcuni ACE-inibitori, soprattutto alla luce di quanto sopra esposto. Inoltre, tra gli antagonisti dell'angiotensina II, il candesartan si distingue come strategia farmacologica più conveniente; il dosaggio a 32 mg e 16 mg presenta un costo per DDD tra i più bassi della categoria. Tale strategia farmacologica appare un investimento sanitario ragionevole che potrebbe candidarsi come scelta di priorità all'allocazione di risorse nell'ambito del nostro Sistema Sanitario Nazionale.

## Bibliografia

- Agabiti-Rosei E, Giovannini E, Mancina G, Novo S et al. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche a cura della Commissione congiunta ANMCO-SIC-SIIA. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 341-356. Marzari C, Maggi S, Manzato E, Destro C, Noale M, Bianchi D, Minicuci N, Farchi G, Baldereschi M, Di Carlo A, Crepaldi G : Depressive symptoms and development of coronary heart disease events: the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *Journal of Gerontology* 2005,60A,85-92
- EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. *European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Lancet* 2001; 357: 995-1001.
- Colombo GL, Caruggi M., Ottolini C., Maggioni A, Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) and resource utilization and costs in Italy, *Vascular Health and Risk Management*, 2008: 4(1)
- McMurray JJ, Andersson FL, Stewart S, et al. 2006. Resource utilization and costs in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*,27:1447-58.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. 2003 Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 362:772-6.
- McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, et al. 2003a. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*, 5:261-70.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. 2003. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 362:759-66.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. 2003. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362:777-81.
- Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. 2004. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*, 110:2618-26. Epub 2004 Oct 18.
- Paul SD, Kuntz KM, Eagle KA, et al. 1994. Costs and effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*, 154:1143-9.
- Glick H, Cook J, Kinoshian B, et al. 1995. Costs and effects of enalapril therapy in patients with symptomatic heart failure: an economic analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Treatment Trial. *J Card Fail*, 1:371-80.
- CIBIS-II Investigators and Health Economics Group\*. 2001. Reduced costs with bisoprolol treatment for heart failure: an economic analysis of the second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II) *Eur Heart J*, 22:1021-31.
- OSMED, L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2007, AIFA, 2008.
- Vaccheri Montanaro, Il metodo della dose definite giornaliera (DDD) per valutare il consumo dei farmaci. *Farmeconomia* 1995, 3: 16-22.
- Food and Drug Administration US. www.whocc.no/actddd



# CANDESARTAN E LOSARTAN: efficacia antipertensiva e benefici clinici a confronto

## ■ Introduzione

L'ipertensione è uno dei più importanti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari e renali (1). Ridurre la pressione arteriosa con una terapia farmacologica mirata significa diminuire in modo considerevole l'incidenza di eventi coronarici, ictus e scompenso cardiaco (2). Lo confermano i dati di letteratura e le attuali linee guida (3) secondo cui i benefici del trattamento sono in gran parte da attribuire alla riduzione dei livelli pressori.

Ciò nonostante, i due terzi dei soggetti con ipertensione non ricevono una terapia adeguata (4) tanto che la patologia è in continuo aumento in tutto il mondo, con una prevalenza destinata a crescere da 1 miliardo nel 2000 a 1,5 miliardi nel 2025 (5).

Un paradosso, come scrive Aran V. Chobanian in un articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (6), se si considera che il trattamento dell'ipertensione è stato uno dei principali successi della medicina degli ultimi 50 anni e che, con i farmaci disponibili, oggi è possibile controllare la patologia in quasi tutti i soggetti che ne sono affetti.

La tesi è confermata anche dalla recente metanalisi della Blood Pressure Lowering Treatment Trialists's Collaboration (BPLTTC) (7) in cui gli autori concordano sul ruolo chiave degli antipertensivi comunemente utilizzati nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, sottolineando inoltre che maggiori riduzioni dei valori pressori si traducono in maggiori riduzioni del rischio.

## ■ Efficacia degli antipertensivi: candesartan e losartan

Le linee guida europee (ESH/ESC) sulla gestione dell'ipertensione (3) suggeriscono che le cinque principali classi di antipertensivi – diuretici, bloccanti beta-adrenergici, ACE-inibitori, calcio-antagonisti e inibitori del recettore per l'angiotensina II (sartani) – possano essere impiegati indifferente-mente per il trattamento iniziale e di mantenimento dell'ipertensione. Considerando che in molti casi il controllo pressorio si ottiene con due o più farmaci, la scelta del primo antipertensivo non è pertanto ritenuta determinante.

Altro aspetto rilevante è legato al fatto che le distinte caratteristiche farmacologiche di molecole appartenenti a una stessa classe si possono tradurre in differenze importanti nella capacità di ridurre i valori pressori, come è emerso dalla recente valutazione di Meredith e colleghi (8) sulla efficacia antipertensiva di candesartan e losartan.

Gli autori hanno condotto una metanalisi di 13 studi randomizzati, la maggior parte dei quali in doppio cieco, di confronto diretto tra candesartan e losartan in soggetti con ipertensione arteriosa essenziale. Lo scopo era valutare se le proprietà farmacologiche di candesartan potessero conferire al farmaco maggiori benefici in termini di efficacia antipertensiva rispetto a losartan.

Candesartan e losartan sono inibitori del recettore AT<sub>1</sub> per l'angiotensina II ma caratterizzati da una diversa affinità

per il recettore AT<sub>1</sub>. Di fatto, candesartan si lega al recettore per l'angiotensina II con una affinità molto alta che, in studi in vitro, è risultata largamente superiore al metabolita attivo di losartan (9, 10) (**Tabella 1**); inoltre, essendo un antagonista non competitivo o "insormontabile", la sua attività non viene limitata da elevate concentrazioni di angiotensina II, come invece avviene per losartan (9). In aggiunta, una più lenta dissociazione dal recettore AT<sub>1</sub>, e una sua riassociazione allo stesso, come suggerito dalla letteratura (11), consentono a candesartan di operare una inibizione a lungo termine del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che si traduce in una maggiore durata dell'effetto antipertensivo.

	Recettore AT <sub>1</sub> pK <sub>i</sub>
<b>Agonista</b>	
Angiotensina II umana	7,61 ± 0,23 (4)
<b>Antagonista</b>	
Candesartan	8,48 ± 0,04 (4)
Losartan	7,23 ± 0,02 (4)
Valsartan	8,21 ± 0,26 (4)

**Tabella 1** Affinità di legame di agonisti e antagonisti per il recettore [125I]-Sar<sup>1</sup>-Ilu<sup>8</sup>-angiotensina II noto come recettore AT<sub>1</sub>. I dati in tabella indicano la media ± errore standard dei valori di pK<sub>i</sub>. I numeri in parentesi indicano il numero di esperimenti. Dati tratti da Bhuiyan et al (10).

La prima analisi è stata condotta su tutti i 13 studi selezionati (per un totale di 4066 pazienti) inclusi i trial in cui candesartan e losartan erano co-somministrati con il diuretico idroclorotiazide in dose fissa. Dal confronto dei due farmaci è emerso che candesartan induce una riduzione della pressione arteriosa sistolica significativamente maggiore rispetto a losartan ed equivalente a una differenza media tra i due farmaci di 3,22 mm Hg (p<0,001). Nonostante non vi fossero prove di eterogeneità statistica tra gli studi selezionati, gli autori hanno effettuato successive analisi raggruppando gli studi in base al regime terapeutico utilizzato: farmaco in monoterapia, a dosi basse, a dosi alte e in associazione con idroclorotiazide. La maggiore efficacia di candesartan rispetto a losartan è stata confermata da queste ulteriori analisi in quanto anche in questi casi candesartan induce una riduzione della pressione sistolica statisticamente superiore rispetto a losartan (**Tabella 2**). In linea con questi risultati, nella valutazione della pressione arteriosa diastolica la differenza della media era a favore di candesartan e pari, nell'analisi su tutti gli studi, a 2,21 mm Hg (p<0,00001). Alle dosi raccomandate, quindi, candesartan mostra una efficacia superiore a losartan nel ridurre la pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Tali conclusioni sono in accordo con studi precedenti (12-14) tra cui il CLAIM, uno studio multicentrico randomiz-

Studio o sottogruppo	Riduzione mmHg media		Differenza* candesartan- losartan	Tutti gli studi	Monoterapia	Dosi basse	Dosi alte	Con idroclorotiazide
	Candesartan	Losartan						
Andersson al 1998	15,7	12,3	3,40	•	•	•		
Andersson al 1998	16,9	12,3	4,60	•	•			
Baguet et al 2006	10,8	8,8	2,00	•	•	•		
Bakris et al 2001	13,3	9,8	3,50	•	•		•	
Gradman et al 1999	11,9	10,0	1,90	•	•		•	
Koenig et al 2000	32,2	23,8	8,40	•				•
Koh et al 2004	22,1	22,7	-0,60	•	•		•	
Lacourciere et al 1999	12,3	8,4	3,90	•	•	•		
Lacourciere et al 1999	14,5	10,3	4,20	•	•		•	
Manolis et al 2000	15,8	14,4	1,40	•	•		•	
Matsuda et al 2003	14,2	15,2	-1,00	•	•	•		
Nishimura et al 2005	11,4	7,9	3,50	•	•		•	
Ohman et al 2000	19,4	13,7	5,70	•				•
Rayner et al 2003	25,8	17,7	8,10	•	•		•	
Vidt et al 2001	13,4	10,1	3,30	•	•		•	
<b>Differenza* media</b>				<b>3,22</b>	<b>2,57</b>	<b>2,74</b>	<b>2,49</b>	<b>7,03</b>

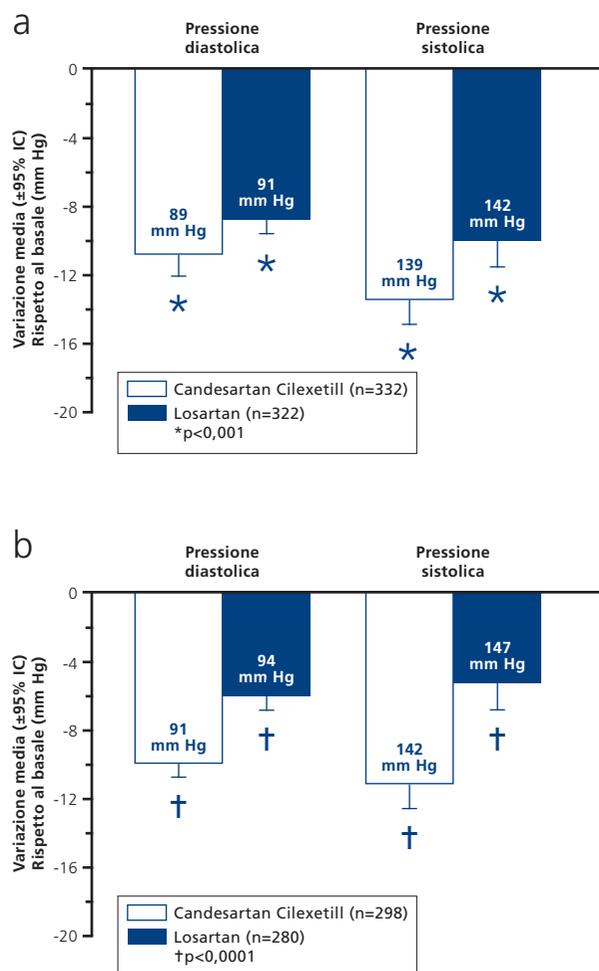
\*Differenza ponderata

**Tabella 2** Metanalisi di Meredith et al. (8) sul confronto diretto tra candesartan e losartan in pazienti con ipertensione.

zato in doppio cieco (15) condotto su un campione di 654 soggetti con ipertensione di grado moderato (valori diastolici tra 95 e 114 mm Hg) al fine di valutare l'efficacia antipertensiva di candesartan rispetto a losartan con titolazione forzata a 32 mg/die e 100 mg/die, rispettivamente. Lo studio è durato otto settimane, dopo le prime due il dosaggio di candesartan (16 mg/die) e di losartan (50 mg/die) è stato raddoppiato portandolo a 32 mg/die e 100 mg/die rispettivamente. In questo studio il vantaggio terapeutico di candesartan rispetto a losartan è stato duplice. Innanzitutto, candesartan ha mostrato una efficacia significativamente superiore rispetto a losartan nel ridurre la pressione arteriosa nella somministrazione singola alla dose massima: 13,3/10,9 mm Hg per candesartan rispetto a 9,8/8,7 mm Hg per losartan (**Figura 1a**). Secondariamente, la durata dell'effetto antipertensivo di candesartan è risultato superiore a losartan. Come si osserva in **Figura 1b**, 48 ore dopo l'ultima somministrazione, la riduzione media dei valori pressori di candesartan si mantiene di 11,2/10,2 mm Hg rispetto a 5,3/6,0 mm Hg di losartan ( $p < 0,0001$ , intergruppo). Dal punto di vista terapeutico ciò costituisce un vantaggio per il paziente poiché implica una maggiore protezione, soprattutto nel caso di occasionali mancate assunzioni del farmaco. Inerente a questo ultimo aspetto, il numero di pazienti con pressione controllata era significativamente maggiore nel gruppo candesartan (56%) rispetto al gruppo losartan (46,9%,  $p = 0,023$ ).

Con riferimento ai dati epidemiologici, gli autori dello studio CLAIM sottolineano che differenze anche piccole nella riduzione dei valori pressori possono tradursi in importanti vantaggi clinici. Lo stesso punto è discusso in termini analoghi da Meredith e colleghi (8) che riportano come il rischio relativo di eventi cardiovascolari sia correlato ai valori di pressione arteriosa in modo continuo e lineare. Pertanto, dopo aver individuato la classe di antipertensivi più appropriata per una terapia iniziale, la scelta del singolo farmaco, a parità di altri fattori di rischio, dovrebbe riguardare la molecola in grado di determinare la maggiore riduzione dei valori pressori.

La rilevanza di tale scelta è sottolineata da una metanalisi di 61 studi prospettici (16) completata da una successiva metanalisi di 147 studi randomizzati su farmaci antipertensivi con dati di eventi cardiovascolari e ictus (17). Tradotti in numeri, i risultati mostrano che una riduzione di 5 mm Hg dei valori pressori diastolici ottenuta con un farmaco antipertensivo somministrato a dosi standard induce una



**Figura 1a** Effetti di candesartan cilexetil e losartan sulla pressione arteriosa misurata dopo 24 ore dall'ultima somministrazione. IC=intervallo di confidenza. Dati tratti da Bakris et al. (15).

**Figura 1b** Effetti di candesartan cilexetil e losartan sulla pressione arteriosa a 48 ore dalla somministrazione dell'ultima dose di farmaco. IC=intervallo di confidenza. Dati tratti da Bakris et al. (15).

riduzione del 25% del rischio di patologia coronarica e del 35% di ictus, a conferma che anche riduzioni minime dei livelli pressori sono riconducibili a importanti benefici clinici. Alla luce di questi dati, candesartan, confrontato con losartan, potrebbe rappresentare un rilevante vantaggio terapeutico.

## ■ Efficacia antipertensiva e benefici clinici: il vantaggio terapeutico di candesartan

Dal punto di vista della pratica clinica oggi è importante stabilire in che misura una differente efficacia antipertensiva sia in relazione con la riduzione del rischio cardiovas-

scolare e di ictus. Al riguardo, numerosi studi di confronto tra i vari farmaci antipertensivi hanno trovato differenze nella riduzione del rischio cardiovascolare a parità di efficacia nel controllo pressorio, suggerendo che ciò possa essere ricondotto a specifici meccanismi farmacologici (18-20). Tenuto conto dell'importanza del sistema renina-angiotensina-aldosterone nel regolare la pressione arteriosa, un particolare interesse è stato rivolto alla classe dei sartani, tra i farmaci più frequentemente utilizzati e spesso preferiti agli ACE-inibitori per i minori effetti collaterali a parità di controllo pressorio (21).

Nel caso specifico di candesartan e losartan, gli studi LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) (20) e SCOPE (Study On Cognition And Prognosis In The Elderly) (22) hanno riportato risultati sugli eventi sebbene i due farmaci non siano stati confrontati in modo diretto. Dallo studio LIFE, che ha comparato losartan con atenololo in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, è emerso che, a parità di efficacia nel controllo dei valori pressori, losartan era superiore ad atenololo nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, in particolare di ictus. Nello studio SCOPE condotto su un campione di pazienti anziani con ipertensione, si è invece osservata una significativa riduzione nel rischio di ictus non fatale (28%).

Di recente, tuttavia, dati importanti sui due farmaci sono emersi da un ampio studio svedese (23) che ha messo a confronto candesartan e losartan per valutare eventuali differenze, in termini di eventi clinici, in soggetti senza malattia cardiovascolare nota. Lo studio si è basato su un campione di 14100 soggetti afferenti a 72 centri di prevenzione primaria i cui dati sono stati ottenuti dalle

rispettive cartelle elettroniche e dai registri nazionali dei decessi e delle ospedalizzazioni. Dall'analisi è emerso che al termine del follow-up durato in media due anni, vi è una sostanziale riduzione della pressione arteriosa dopo il trattamento senza apparenti differenze tra candesartan e losartan, i cui valori medi si mantengono pari a 145/85 mm Hg per entrambe le molecole. Il dato più rilevante riguarda tuttavia candesartan in quanto al farmaco è associata una significativa efficacia rispetto a losartan nel ridurre il rischio cardiovascolare, in particolare modo di insufficienza cardiaca, aritmie e arteriopatía periferica (Figura 2). Nello specifico, candesartan riduce il rischio di insufficienza cardiaca del 36% rispetto a losartan, un risultato che gli autori riconducono agli effetti positivi indotti da candesartan sulla geometria ventricolare nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (20, 24), considerando che l'insufficienza cardiaca può essere conseguente a ipertrofia ventricolare sinistra e/o a infarto del miocardio. Il rischio di aritmie cardiache è risultato inferiore del 20% se confrontato con losartan, probabilmente conseguente a una minore incidenza di insufficienza cardiaca. Poiché il diverso esito clinico a vantaggio di candesartan si manifesta in condizioni di equivalente controllo pressorio tra i due farmaci e in una popolazione con simili caratteristiche iniziali, gli autori, in linea con i dati di letteratura (25), hanno attribuito l'effetto a una più potente inibizione dei recettori AT<sub>1</sub> da parte di candesartan. Confrontato con losartan, candesartan ha mostrato anche maggiori effetti positivi su marcatori di rischio quali lo stress ossidativo e la aumentata coagulabilità che potrebbero spiegare il minore rischio di complicanze cardiovascolari (26). Riguardo all'esito di arteriopatía periferica, candesartan riduce il

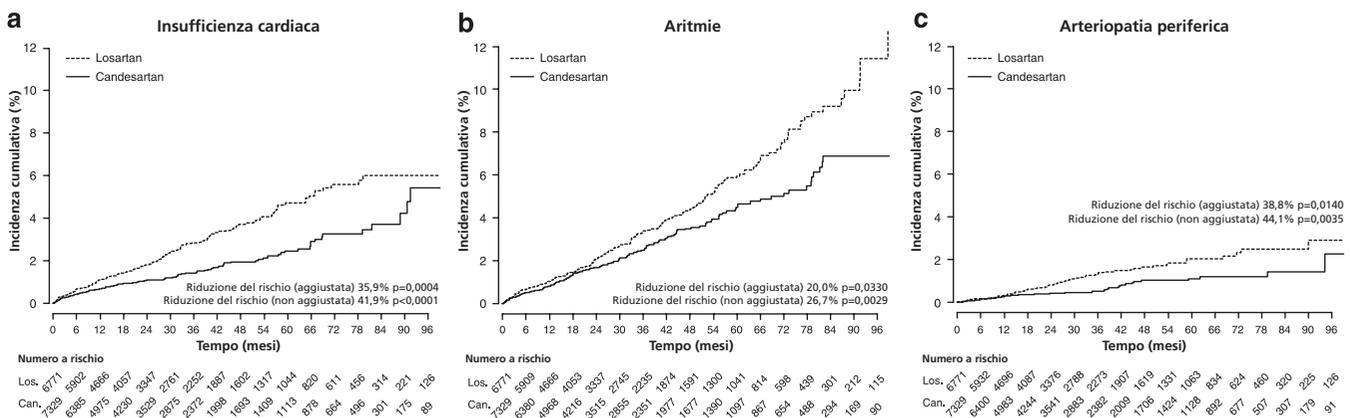


Figura 2 Incidenza di insufficienza cardiaca, aritmie e arteriopatía periferica in pazienti ipertesi trattati con candesartan o losartan. Dati tratti da Kjeldsen et al. (23).

rischio del 39% rispetto a losartan, a suggerire che probabilmente una circolazione periferica più lenta a causa dell'insufficienza cardiaca può portare all'insorgenza di sintomi ischemici precoci agli arti inferiori.

Seppure i due gruppi di studio siano del tutto confrontabili, dai risultati emerge che la percentuale di pazienti che hanno interrotto prematuramente lo studio è significativamente maggiore nel gruppo losartan (31,4%) rispetto al gruppo candesartan (27,5%). Una ulteriore differenza riguarda il regime terapeutico. Nel caso di losartan le dosi di farmaco iniziali (50 mg) sono state mantenute tali senza incrementi successivi, mentre per i primi sei mesi di follow-up i soggetti in trattamento con candesartan hanno ricevuto dosi basse del farmaco (4 mg e 8 mg) che è stato poi aumentato in fasi successive. I due regimi si differenziano inoltre anche per la somministrazione concomitante di diuretici (tiazide), che è stata più frequente nei soggetti in terapia con losartan rispetto a candesartan per tutto il periodo dello studio. Al riguardo, gli stessi autori fanno notare che il maggior impiego di diuretici nel gruppo losartan è stato necessario per raggiungere l'equivalenza nel controllo pressorio con la conseguenza di mascherare in questo modo una eventuale superiorità di candesartan in termini di efficacia antipertensiva, come di fatto riscontrata in altri studi (12, 19, 25). Non si può peraltro escludere anche una differenza in termini di esito clinico in considerazione dei dati pubblicati di recente dal LIFE Study group (27) i cui ricercatori associano la somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con una riduzione del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare indipendentemente dai valori pressori e dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra. Da cui si conclude che la somministrazione concomitante di diuretici nel gruppo lo-

sartan avrebbe potuto ridurre il rischio cardiovascolare in questi soggetti.

A prescindere dal controllo pressorio, i risultati di Kjeldsen e colleghi sulla superiorità di candesartan nella riduzione del rischio cardiovascolare sono molto significativi in particolare nel suggerire come differenti proprietà farmacologiche all'interno di una stessa classe di farmaci possano tradursi in importanti effetti clinici. Un risultato rilevante anche alla luce delle più recenti linee guida in cui è ribadita l'importanza di andare oltre il controllo pressorio al fine di favorire strategie di prevenzione e migliorare la prognosi clinica in tutti i soggetti con ipertensione. Nonostante la mancanza di dati derivati da studi controllati e randomizzati di confronto diretto tra candesartan e losartan, lo studio di Kjeldsen in quanto studio "real life" ha il grande pregio di fotografare una situazione reale fornendo in tal senso informazioni precise sulla gestione terapeutica dei pazienti nella pratica clinica.

## Conclusioni

La ricerca clinica ha confermato che la riduzione dei valori pressori riduce considerevolmente l'incidenza di eventi coronarici, ictus e scompenso cardiaco. Le differenti proprietà farmacologiche di antipertensivi appartenenti a una stessa classe possono tradursi in una diversa efficacia antipertensiva e preventiva. Dai risultati di recenti pubblicazioni, è emerso che candesartan offre rilevanti vantaggi terapeutici rispetto a losartan sia in termini di controllo pressorio sia di riduzione del rischio cardiovascolare.

## Bibliografia

1. Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? *N Engl J Med.* 2008;359(23):2485-8.
2. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 27;165(12):1410-9.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-62. Erratum in: *J Hypertens.* 2007;25(10):2184.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment

Categoria	Sistolica (mm Hg)	Diastolica (mm Hg)
Ottimale	< 120	< 80
Normale	120-129	80-84
Normale alta	130-139	85-89
Ipertensione di grado I (lieve)	140-159	90-99
Ipertensione di grado II (moderata)	160-179	100-109
Ipertensione di grado III (grave)	≥ 180	≥ 110
Ipertensione sistolica isolata	≥ 140	< 90

Poiché esiste una relazione continua tra il livello di pressione arteriosa e il rischio cardiovascolare, la definizione di ipertensione arteriosa rimane arbitraria. Secondo le recenti Linee Guida della Società Europea di Ipertensione (2007), valori pressori superiori a 140/90 mm Hg sono considerati patologici. Dati tratti da Erdine et al. 2006 (28).

- and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43(1):10-7.
5. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, et al. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension*. 2005;46(2):280-6.
  6. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox--more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):878-87. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Oct 8;361(15):1516.
  7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists's Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-1123.
  8. Meredith PA, Murray LS, McInnes GT. Comparison of the efficacy of candesartan and losartan: a meta-analysis of trials in the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009; 1-7.
  9. Nishikawa K, Naka T, Chatani F, et al. Candesartan cilexetil: a review of its preclinical pharmacology. *J Hum Hypertens*. 1997; 11 Suppl 2:S9-17.
  10. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci*. 2009;85(3-4):136-40.
  11. Vauquelin G, Fierens F, Van Liefde I. Long-lasting angiotensin type 1 receptor binding and protection by candesartan: comparison with other biphenyl-tetrazole sartans. *J Hypertens Suppl*. 2006;24(1):S23-30.
  12. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press*. 1998;7(1):53-9.
  13. Gradman AH, Lewin A, Bowling BT, et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan Versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. *Heart Dis*. 1999;1(2):52-7.
  14. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. *Am J Hypertens*. 1999;12(12 Pt 1-2):1181-7.
  15. Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(1):16-21.
  16. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
  17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
  18. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(7):583-92.
  19. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97. Erratum in: *JAMA*. 2004;291(18):2196. *JAMA* 2003 Jan 8;289(2):178.
  20. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
  21. Haralambos P, Gavras. Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. *American Journal of Hypertension* 14, 2315–2365.
  22. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. SCOPE Study Group. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens*. 2004;22(8):1605-12.
  23. Kjeldsen SE, Ståhlhammar J, Hasvold P, et al. Effects of losartan vs. candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009:1-11.
  24. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
  25. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT<sub>1</sub> receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(2):237-43.
  26. Koh KK, Han SH, Chung WJ, et al. Comparison of effects of losartan, irbesartan, and candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombolytic markers in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1432-5, A10.
  27. Okin Pm, Devereux RB, Hille DA, et al. Concomitant hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients is associated with reduced cardiovascular morbidity and mortality independent of blood pressure and electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Circulation* 2008;118(18):886.
  28. Erdine S, Ari O, Zanchetti A, et al. ESH-ESC guidelines for the management of hypertension. *Herz*. 2006 Jun;31(4):331-8.

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BLOPRESS 32 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 32 mg di candesartan cilexetil.  
Ogni compressa contiene 162,7 mg di lattosio monoidrato.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Le compresse di Blopress 32 mg sono tonde, rosa chiaro con i lati convessi, con impresso 32 su un lato e una linea di incisione sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione essenziale.

Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ ) in aggiunta al trattamento con ACE-inibitori o quando gli ACE-inibitori non siano tollerati (vedere par. 5.1 Proprietà Farmacodinamiche).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Dosaggio nell'ipertensione

La dose iniziale raccomandata e la dose abituale di mantenimento è di 8 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 16 mg una volta al giorno. Se la pressione sanguigna non è sufficientemente controllata dopo 4 settimane di trattamento con 16 mg una volta al giorno, la dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 32 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1 Proprietà Farmacodinamiche). Se non si raggiunge il controllo della pressione sanguigna con questo dosaggio, devono essere prese in considerazione strategie alternative.

La terapia deve essere adattata in base alla risposta pressoria. Il massimo effetto antipertensivo si ottiene entro 4 settimane dall'inizio del trattamento.

##### Uso negli anziani

Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani.

##### Uso nei pazienti con deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti a rischio di ipotensione, quali i pazienti con possibile deplezione del volume intravascolare si può considerare una dose iniziale di 4 mg (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

##### Uso in pazienti con alterata funzionalità renale

Nei pazienti con alterata funzionalità renale la dose iniziale è di 4 mg, inclusi i pazienti in emodialisi. La dose deve essere titolata in base alla risposta. L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale molto grave o allo stadio terminale ( $Cl_{creatinina} < 15\text{ml/min}$ ) è limitata. (Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

##### Uso in pazienti con alterata funzionalità epatica

Si raccomanda una dose iniziale di 2 mg una volta al giorno in pazienti con insufficienza epatica di grado lieve e moderato. La dose può essere adattata in base alla risposta. Non esistono dati in merito a pazienti con insufficienza epatica di grado severo.

##### Terapia concomitante

L'aggiunta di un diuretico di tipo tiazidico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto antipertensivo additivo con Blopress.

##### Dosaggio nello Scompenso Cardiaco

La dose usuale iniziale raccomandata di Blopress è 4 mg una volta al giorno. La titolazione fino alla dose target di 32 mg una volta al giorno o fino alla dose più elevata tollerata è effettuata raddoppiando la dose ad intervalli di almeno 2 settimane (vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

##### Popolazioni speciali di pazienti

Nessun aggiustamento iniziale del dosaggio è necessario nei pazienti anziani o nei pazienti con deplezione del volume intravascolare, alterata funzionalità renale o alterata funzionalità epatica da lieve a moderata.

##### Terapia concomitante

Blopress può essere somministrato con altri trattamenti per lo scompenso cardiaco, inclusi gli ACEinibitori, i beta-bloccanti, i diuretici e i digitalici o con una associazione di questi farmaci (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche)

##### Somministrazione

Blopress deve essere somministrato una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

### Uso in pazienti di razza nera

L'effetto antipertensivo di candesartan è minore nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera. Pertanto, un utilizzo di Blopress a dosaggi più elevati e l'aggiunta di una terapia concomitante possono essere più frequentemente necessari per il controllo della pressione arteriosa nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di razza non nera. (vedere paragrafo 5.1 Proprietà Farmacodinamiche).

### Uso nei bambini e negli adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Blopress non sono state accertate nei bambini e negli adolescenti (minori di 18 anni).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a candesartan cilexetil o a uno qualsiasi degli eccipienti. Gravidanza e allattamento (vedi paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento"). Grave insufficienza epatica e/o colestasi.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Alterata funzionalità renale

Come con altri agenti che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile prevedere modifiche della funzione renale in pazienti suscettibili trattati con Blopress. Si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina, quando Blopress viene usato in pazienti ipertesi con alterata funzionalità renale. L'esperienza è limitata nei pazienti con insufficienza renale molto grave o allo stadio terminale ( $Cl_{creatinina} < 15\text{ml/min}$ ). In quei pazienti Blopress deve essere attentamente titolato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna. La valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco deve includere accertamenti periodici della funzione renale, in particolare nei pazienti anziani di età uguale o superiore a 75 anni, e nei pazienti con alterata funzionalità renale. Durante la titolazione della dose di Blopress, si raccomanda di monitorare le concentrazioni sieriche di creatinina e di potassio. Gli studi clinici nello scompenso cardiaco non hanno incluso pazienti con concentrazioni sieriche di creatinina  $> 265\ \mu\text{mol/L}$  ( $> 3\ \text{mg/dL}$ ).

#### Terapia concomitante con ACE-inibitori nello scompenso cardiaco

Il rischio di eventi avversi, in particolare alterata funzionalità renale e iperpotassiemia, può aumentare quando candesartan è somministrato in combinazione con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.8 Effetti Indesiderati). I pazienti sottoposti a questo trattamento devono essere attentamente e regolarmente monitorati.

#### Emodialisi

Durante la dialisi la pressione sanguigna può essere particolarmente sensibile al blocco del recettore AT1 come risultato del ridotto volume plasmatico e dell'attivazione del sistema renina-angiotensinaaldosterone. Perciò Blopress deve essere attentamente dosato attraverso il monitoraggio della pressione sanguigna in pazienti in emodialisi.

#### Stenosi dell'arteria renale

Altri prodotti medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, come per esempio gli ACE-inibitori, possono aumentare l'azotemia e la creatininemia in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di rene unico. Un effetto simile può verificarsi anche con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

#### Trapianto renale

Non ci sono esperienze circa l'uso di Blopress in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

#### Ipotensione

Durante il trattamento con Blopress può verificarsi ipotensione in pazienti con scompenso cardiaco. Come descritto con altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, ciò si può verificare anche in pazienti ipertesi con deplezione del volume intravascolare come per esempio quelli che assumono diuretici a dosi elevate. Si deve essere cauti quando si inizia la terapia e si deve cercare di correggere l'ipovolemia.

#### Anestesia ed interventi chirurgici

Durante l'anestesia e gli interventi chirurgici, in pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II, può verificarsi ipotensione dovuta al blocco del sistema renina-angiotensina. Molto raramente l'ipotensione può essere così grave da giustificare l'impiego di liquidi per via endovenosa e/o di sostanze vasopressorie.

#### Stenosi aortica e mitralica (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)

Come con altri vasodilatatori, si raccomanda speciale cautela in pazienti con stenosi aortica o mitralica emodinamicamente rilevante, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Iperaldosteronismo primario

Pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente a prodotti medicinali antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso del Blopress non è raccomandato.

### Iperpotassiemia

Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri prodotti medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'uso concomitante di Blopress con diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri prodotti medicinali che possono aumentare la potassiemia (come l'eparina) può causare l'aumento sierico di potassio in pazienti ipertesi.

In pazienti con scompenso cardiaco trattati con Blopress, si può verificare iperpotassiemia. Durante il trattamento con Blopress in pazienti con scompenso cardiaco, si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio, specialmente se l'assunzione avviene in concomitanza con ACE-inibitori e diuretici risparmiatori di potassio quali lo spironolattone.

### Aspetti Generali

In pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattia renale di base compresa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri prodotti medicinali che agiscono su questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. La possibilità di simili effetti non può essere esclusa con l'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Come con altri farmaci antipertensivi, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia ischemica cerebrovascolare può comportare l'insorgenza di infarto miocardico o di ictus. Questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state identificate interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti. I composti che sono stati sperimentati negli studi di farmacocinetica sull'uomo includono idroclorotiazide, warfarin, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo/ levonorgestrel), glibenclamide, nifedipina ed enalapril. Candesartan viene eliminato solo in misura minore dal metabolismo epatico (CYP2C9). Gli studi di interazione disponibili non indicano alcun effetto su CYP2C9 e CYP3A4 ma l'effetto su altri isoenzimi del citocromo P450 non è attualmente noto.

L'effetto antipertensivo di candesartan può essere potenziato da altri prodotti medicinali aventi proprietà ipotensive, se prescritti come antipertensivi o per altre indicazioni.

Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri prodotti medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri prodotti medicinali che possono aumentare la potassiemia (come l'eparina) può causare l'aumento sierico di potassio.

Aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e reazioni tossiche sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. Un effetto simile può verificarsi con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II ed è pertanto raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante.

Quando gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (>3g/die) e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico, specialmente in pazienti con preesistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e da allora in poi periodicamente.

La biodisponibilità di candesartan non è influenzata dal cibo.

### 4.6 Gravidanza e allattamento

#### Uso in gravidanza

I dati sull'uso di Blopress in gravidanza sono molto limitati. Questi dati sono insufficienti per permettere conclusioni sul rischio potenziale per il feto quando il farmaco è usato durante il primo trimestre. Nell'uomo, la perfusione renale fetale, che dipende dallo sviluppo del sistema renina-angiotensina-aldosterone, inizia nel secondo trimestre. Pertanto, il rischio per il feto aumenta se Blopress viene somministrato durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. Quando utilizzati in gravidanza durante il secondo e terzo trimestre, i prodotti medicinali che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina possono causare danno fetale e neonatale (ipotensione, disfunzione renale, oliguria e/o anuria, oligoidramnios, ipoplasia cranica, ritardata crescita intrauterina) e decesso. Sono stati anche descritti casi di ipoplasia polmonare, alterazioni facciali e contratture a livello degli arti.

Gli studi sugli animali condotti con candesartan cilexetil hanno dimostrato un danno renale tardivo nei feti e nei neonati.

Si pensa che il meccanismo sia farmacologicamente mediato dagli effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Sulla base delle suddette informazioni, Blopress non deve essere utilizzato in gravidanza. Se la gravidanza è accertata durante il trattamento, Blopress deve essere sospeso (vedi Paragrafo 4.3 Controindicazioni).

#### Uso durante l'allattamento

Non è noto se candesartan venga escreto nel latte materno. Tuttavia, candesartan è escreto nel latte dei ratti durante l'allattamento. A causa del rischio potenziale di eventi avversi nei lattanti, Blopress non deve essere somministrato durante l'allattamento (vedi paragrafo 4.3 Controindicazioni).

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto di candesartan sulla capacità di guidare ed usare macchinari non è stato studiato, ma sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che candesartan influenzi questa capacità.

Quando si guidano veicoli o si opera su macchinari si deve tenere in considerazione che si possono verificare vertigini o affaticamento durante il trattamento.

### 4.8 Effetti indesiderati

#### Trattamento dell'ipertensione

Negli studi clinici controllati gli eventi avversi sono stati lievi e transitori e confrontabili al placebo. L'incidenza totale degli eventi avversi non ha mostrato alcuna correlazione con la dose o l'età. La sospensione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata simile con candesartan cilexetil (3.1%) e placebo (3.2%).

Da un'analisi complessiva dei dati ottenuti da studi clinici, sono state riportate con candesartan cilexetil le seguenti reazioni avverse basate sull'incidenza di eventi avversi con candesartan cilexetil almeno dell'1% più alta rispetto all'incidenza osservata con placebo:

Le frequenze usate nelle tabelle in questo paragrafo sono: molto comune ( $\geq 1/10$ ) comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ )

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni respiratorie
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri/vertigini, cefalea

#### Esami diagnostici

In genere non ci sono state influenze clinicamente rilevanti di Blopress sui parametri di laboratorio routinari. Come per altri inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state osservate lievi diminuzioni dell'emoglobina. Sono stati osservati aumenti della creatinina, dell'urea o del potassio e diminuzioni del sodio. Aumenti della S-ALAT (S-GPT) sono stati riportati come eventi avversi con una frequenza leggermente superiore con Blopress che con placebo (1.3% vs 0.5%). Di solito non si richiede alcun monitoraggio routinario degli esami di laboratorio nei pazienti trattati con Blopress. Comunque, in pazienti con alterata funzionalità renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina.

#### Trattamento dello scompenso cardiaco

Il profilo di tollerabilità di Blopress osservato nei pazienti con scompenso cardiaco è stato corrispondente alla farmacologia del farmaco e allo stato di salute dei pazienti.

Nel programma clinico CHARM, che ha confrontato Blopress a dosaggi fino a 32 mg (n = 3.803) con placebo (n=3.796), il 21% del gruppo trattato con candesartan cilexetil ed il 16.1% del gruppo trattato con placebo ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse osservate sono state:

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Effetto indesiderato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperpotassiemia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie renali e urinarie	Comune	Alterata funzionalità renale

#### Esami diagnostici

Aumenti di creatinina, urea e potassio. Si raccomanda un periodico monitoraggio delle concentrazioni sieriche di creatinina e di potassio (vedere anche paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

#### Post marketing

Nell'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperpotassiemia, iponatremia
Patologie del sistema nervoso	Molto raro	Capogiro, cefalea
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici, alterata funzionalità epatica o epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema, rash cutaneo, orticaria, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Molto raro	Dolore alla schiena, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Ridotta funzionalità renale, inclusa insufficienza renale in pazienti suscettibili (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la manifestazione principale da sovradosaggio dovrebbe essere ipotensione sintomatica e vertigini. Nei rari casi di sovradosaggio (fino a 672 mg di candesartan cilexetil), la guarigione del paziente avviene senza conseguenze.

##### Modalità di intervento in caso di sovradosaggio

Se dovesse insorgere ipotensione sintomatica, si deve istituire un trattamento sintomatico e monitorare le funzioni vitali. Il paziente deve essere posto in posizione supina con le gambe sollevate. Se questo non fosse sufficiente, il volume plasmatico deve essere incrementato tramite infusione, per esempio, di una soluzione salina isotonica. Prodotti medicinali simpaticomimetici possono essere somministrati nel caso in cui le misure summenzionate fossero insufficienti. Candesartan non viene rimosso tramite emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Antagonisti dell' Angiotensina II (candesartan), codice ATC: C09CA06.

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina- aldosterone e gioca un ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione, scompenso cardiaco e di altre malattie cardiovascolari.

Esso ha anche un ruolo nella patogenesi dell'ipertrofia e del danno d'organo. Gli effetti fisiologici maggiori dell'angiotensina II, come vasocostrizione, stimolazione di aldosterone, regolazione dell'equilibrio idrosalino e la stimolazione della crescita cellulare, sono mediati attraverso il recettore di tipo1 (AT<sub>1</sub>).

Candesartan cilexetil è un pro-farmaco per uso orale. E' rapidamente convertito in sostanza attiva, candesartan, per idrolisi dell'estere durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Candesartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, selettivo per i recettori AT<sub>1</sub>, con stretta affinità di legame e lenta dissociazione dal recettore. Non ha attività agonista.

Candesartan non inibisce l'ACE, che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Non c'è alcun effetto sull'ACE e nessun potenziamento della bradichinina o della sostanza P. Negli studi clinici controllati che hanno confrontato candesartan con gli ACE-inibitori, l'incidenza della tosse è stata più bassa nei pazienti trattati con candesartan cilexetil. Candesartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici che sono importanti nella regolazione cardiovascolare. L'antagonismo dei recettori (AT<sub>1</sub>) dell'angiotensina II si manifesta con aumenti dose correlati dei livelli plasmatici della renina, dei livelli di angiotensina I e angiotensina II, e con un decremento delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

### Ipertensione

Nell'ipertensione, candesartan causa una riduzione dose-dipendente della pressione arteriosa, di lunga durata. L'azione antipertensiva è dovuta alla diminuzione delle resistenze periferiche sistemiche, senza aumenti riflessi nella frequenza cardiaca. Non si sono osservati gravi o esagerati effetti di ipotensione da prima dose o effetto "rebound" dopo la sospensione del trattamento. Dopo somministrazione di una singola dose di candesartan cilexetil, generalmente l'inizio dell'effetto antipertensivo insorge entro 2 ore. A seguito di trattamento prolungato, la riduzione massima della pressione arteriosa con qualsiasi dosaggio si ottiene generalmente entro 4 settimane e si mantiene durante il trattamento a lungo termine. Secondo una meta-analisi, l'aumento della dose da 16 mg a 32 mg una volta al giorno ha avuto in media un piccolo effetto ad-

ditionale. Prendendo in considerazione la variabilità inter-individuale, in alcuni pazienti ci si può aspettare un effetto maggiore della media.

Candesartan cilexetil somministrato una volta al giorno causa una riduzione efficace ed omogenea della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore con una piccola differenza nel rapporto valle/picco durante l'intervallo fra dosi. L'effetto antipertensivo e la tollerabilità di candesartan e losartan sono stati comparati in due studi clinici randomizzati in doppio cieco, su un totale di 1268 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. La riduzione a valle della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) è stata di 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetil 32 mg somministrato una volta al giorno e 10,0/8,7 mmHg con losartan potassico 100 mg somministrato una volta al giorno (differenza nella riduzione della pressione arteriosa 3,1/1,8 mmHg, p<0.0001/p<0.0001). Gli eventi avversi più frequenti sono stati infezioni respiratorie (candesartan 6.6%, losartan 8.9%), cefalea (candesartan 5.8%, losartan 5.6%) e vertigini (candesartan 4.4%, losartan 1.9%).

Quando candesartan cilexetil viene associato all'idroclorotiazide, si ha una riduzione dei valori pressori di tipo additivo. La somministrazione concomitante di candesartan cilexetil con idroclorotiazide o amlodipina è ben tollerata.

Candesartan cilexetil è efficace, in egual misura, in tutti i pazienti a prescindere dall'età e dal sesso. I prodotti medicinali che bloccano il sistema renina-angiotensina- aldosterone hanno un effetto antipertensivo meno pronunciato in pazienti di razza nera (popolazione con livelli solitamente bassi di renina) rispetto a pazienti di razza non nera. Questo si verifica anche nel caso di candesartan. In uno studio clinico in aperto su 5.156 pazienti con ipertensione diastolica, la riduzione della pressione arteriosa durante il trattamento con candesartan è stata significativamente minore nei pazienti di razza nera, rispetto a quelli di razza non nera (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, p<0.0001/p<0.0001). Candesartan incrementa il flusso renale e non ha alcun effetto né incrementa il tasso di filtrazione glomerulare, riducendo nel contempo la resistenza vascolare renale e la frazione di filtrazione. In uno studio clinico a 3 mesi in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e microalbuminuria, il trattamento antipertensivo con candesartan cilexetil ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina (riduzione media del rapporto albumina/creatinina del 30%, con intervallo di confidenza 95%, 15-42%).

Attualmente non ci sono dati sull'effetto di candesartan sulla progressione di nefropatia diabetica. In pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2, il trattamento con candesartan cilexetil da 8 mg a 16 mg per 12 settimane non ha influenzato negativamente il profilo glicolipidico.

Gli effetti di candesartan cilexetil 8-16 mg (dose media 12 mg), una volta al giorno, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato su 4.937 pazienti anziani (età 70-89 anni; di cui il 21% di età uguale o superiore a 80 anni) con ipertensione da lieve a moderata seguiti per una media di 3,7 anni (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). I pazienti hanno ricevuto candesartan cilexetil o placebo con altri trattamenti antipertensivi aggiuntivi secondo necessità. La pressione sanguigna è stata ridotta da 166/90 a 145/80 mm/Hg nel gruppo trattato con candesartan, e da 167/90 a 149/82 mmHg nel gruppo di controllo. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa nell'end-point primario, eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, ictus non fatale e infarto del miocardio non fatale). Ci sono stati 26,7 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo trattato con candesartan vs 30,0 eventi per 1000 anni-paziente nel gruppo di controllo (rischio relativo 0,89, intervallo di confidenza al 95% da 0.75 a 1.06, p=0.19).

### Scompenso cardiaco

Il trattamento con candesartan cilexetil riduce la mortalità, riduce l'ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco e migliora la sintomatologia in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra come dimostrato nello studio Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Questo studio multinazionale, controllato verso placebo, in doppio-cieco in pazienti con scompenso cardiaco cronico (CHF) di classe funzionale NYHA da II a IV consisteva di tre studi separati:

CHARM-alternative (n=2.028) in pazienti con LVEF ≤ 40% non trattati con ACE-inibitori a causa di intolleranza (principalmente dovuta a tosse, 72%), CHARM-added (n=2.548) in pazienti con LVEF ≤ 40% e trattati con un ACE-inibitore e CHARM-preserved (n=3.023) in pazienti con LVEF > 40%. I pazienti che seguivano una terapia di base ottimale per CHF sono stati randomizzati a placebo o candesartan cilexetil (titolato da 4 mg o 8 mg una volta al giorno fino a 32 mg una volta al giorno o alla dose tollerata più elevata, dose media 24 mg) e seguiti per una mediana di 37,7 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento il 63% dei pazienti che assumevano ancora candesartan cilexetil (89%) erano arrivati alla dose target di 32 mg.

Nello studio CHARM-alternative, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (hazard ratio (HR) 0.77, intervallo di confidenza al 95% da 0.67 a 0.89, p<0.001). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 23%. E' stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 14 pazienti per prevenire in un paziente la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco.

L'end-point combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato anche significativamente ridotto con candesartan (HR 0.80, intervallo di confidenza al 95% da 0.70 a 0.92, p=0.001).

Sia la mortalità che la morbilità (ospedalizzazione per CHF), entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan.

Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ( $p=0.008$ ).

Nello studio CHARM-added, l'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF è stato significativamente ridotto con candesartan rispetto al placebo (HR 0.85, intervallo di confidenza al 95% da 0.75 a 0.96,  $p=0.011$ ). Questo corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 15%. È stato necessario trattare per tutta la durata dello studio 23 pazienti per prevenire in un paziente la morte per eventi cardiovascolari o l'ospedalizzazione per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'end-point combinato di mortalità per tutte le cause o di prima ospedalizzazione per CHF è stato anche significativamente ridotto con candesartan (HR 0.87, intervallo di confidenza al 95% da 0.78 a 0.98,  $p=0.021$ ).

Sia la mortalità che la morbilità, entrambe componenti di questi end-point combinati, hanno contribuito agli effetti favorevoli di candesartan. Il trattamento con candesartan cilexetil ha prodotto un miglioramento della classe funzionale NYHA ( $p=0.020$ ).

Nello studio CHARM-preserved non è stata ottenuta una riduzione statisticamente significativa dell'end-point combinato di mortalità cardiovascolare o di prima ospedalizzazione per CHF (HR 0.89, intervallo di confidenza al 95% da 0.77 a 1.03,  $p=0.118$ ). La riduzione numerica è risultata attribuibile a una ridotta ospedalizzazione per CHF. Non c'è stata evidenza sull'effetto sulla mortalità in questo studio.

La mortalità per tutte le cause non è stata statisticamente significativa quando esaminata separatamente per ciascuno dei tre studi CHARM. Tuttavia la mortalità per tutte le cause è stata valutata anche in gruppi di popolazioni, negli studi CHARM- alternative e CHARM-added (HR 0.88, intervallo di confidenza al 95% da 0.79 a 0.98,  $p=0.018$ ) e in tutti e tre gli studi (HR 0.91, intervallo di confidenza al 95% da 0.83 a 1.00,  $p=0.055$ ). Gli effetti benefici di candesartan sulla mortalità cardiovascolare e sulla ospedalizzazione per CHF sono stati consistenti, indipendentemente da età, sesso e terapie concomitanti. Candesartan è stato efficace anche in pazienti che assumevano sia beta-bloccanti che ACE-inibitori allo stesso tempo, e il beneficio è stato ottenuto sia che i pazienti assumessero o meno ACE-inibitori alla dose target raccomandata dalle linee guida di trattamento.

In pazienti con CHF e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra, LVEF <40%), candesartan diminuisce la resistenza vascolare sistemica e la pressione capillare polmonare d'incuneamento, aumenta l'attività della renina plasmatica e la concentrazione dell'angiotensina II, e riduce i livelli di aldosterone.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

A seguito di somministrazione orale, candesartan cilexetil viene convertito nella sostanza attiva candesartan. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 40% dopo somministrazione di una soluzione orale di candesartan cilexetil. La biodisponibilità relativa della formulazione in compresse confrontata con la stessa soluzione orale è approssimativamente del 34% con una variabilità molto piccola. La biodisponibilità assoluta stimata della compressa è quindi del 14%. I valori medi di concentrazione al picco ( $C_{max}$ ) sono raggiunti in 3-4 ore dall'assunzione. Le concentrazioni sieriche di candesartan aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi nel range terapeutico. Nessuna differenza nella farmacocinetica di candesartan è stata osservata nei due sessi. L'area sotto la curva (AUC) non risulta influenzata dal cibo in maniera significativa. Candesartan è altamente legato alle proteine plasmatiche (più del 99%). Il volume apparente di distribuzione è 0.1 l/kg.

### Metabolismo ed eliminazione

Candesartan viene eliminato quasi interamente immodificato per via urinaria e biliare e solo in misura minore attraverso il metabolismo epatico. L'emivita terminale è di circa 9 ore. Non si osserva accumulo a seguito di dosi ripetute. La clearance totale plasmatica di candesartan è circa 0.37 ml/min/kg, con una clearance renale di circa 0.19 ml/min/kg. L'escrezione renale avviene sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. A seguito di dose orale di candesartan cilexetil marcato  $^{14}C$ , circa il 26% della dose è escreta nelle urine come candesartan e il 7% come metabolita inattivo, mentre circa il 56% della dose si trova nelle feci come candesartan e il 10% come metabolita inattivo.

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

Negli anziani (età superiore ai 65 anni) sia la  $C_{max}$  che la AUC di candesartan risultano aumentate circa del 50% e 80% rispettivamente, in confronto ai soggetti giovani. Comunque, la risposta pressoria e l'incidenza di eventi avversi sono simili dopo la somministrazione di una stessa dose di Blopress nei pazienti giovani e anziani (vedi Paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). In pazienti con insufficienza renale di grado lieve e moderato, la  $C_{max}$  e la AUC di Candesartan durante somministrazioni ripetute sono aumentate rispettivamente di circa il 50% e 70%, ma il  $t_{1/2}$  non è stato alterato rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. I corrispondenti cambiamenti in pazienti con insufficienza renale di grado severo sono stati invece di circa il 50% e 110%. Il  $t_{1/2}$  terminale di candesartan è stato approssimativamente raddoppiato in pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo. L' AUC di cande-

sartan nei pazienti in emodialisi è stata simile a quella dei pazienti con alterata funzionalità renale di grado severo. In pazienti con alterata funzionalità epatica di grado lieve-moderato si è osservato un aumento pari al 23% nell'AUC di Candesartan (vedi paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stata osservata alcuna tossicità sistemica anomala o a livello degli organi bersaglio a dosi clinicamente rilevanti. In studi preclinici di sicurezza candesartan ha avuto effetti sui reni e sui parametri eritrocitari a dosi elevate nei topi, ratti, cani e scimmie, causando una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). Gli effetti sui reni (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, basofilia tubulare; aumentate concentrazioni plasmatiche di azotemia e creatinina) sono stati indotti da candesartan e potrebbero essere secondari all'effetto ipotensivo che determina alterazioni della perfusione renale. Inoltre, candesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. È stato considerato che queste modificazioni possano essere state causate dall'azione farmacologica di candesartan. Con dosi terapeutiche di candesartan nell'uomo, la suddetta iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza. È stata osservata fetotossicità nella gravidanza avanzata (vedi paragrafo 4.6 Gravidanza ed Allattamento). I dati di mutagenesi in vitro ed in vivo indicano che candesartan non esercita attività mutagenica o clastogenica in condizioni di uso clinico. Non sono stati osservati fenomeni di carcinogenicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Carmellosa calcica  
Idrossipropilcellulosa  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Amido di mais  
Macrogol

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester in polipropilene  
Confezioni da 7, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 e 300 compresse in bliester  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. - Via Elio Vittorini 129 - 00144 Roma

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blopress 32 mg compresse: 7 compresse AIC N° 033451333/M  
Blopress 32 mg compresse: 14 compresse AIC N° 033451345/M  
Blopress 32 mg compresse: 20 compresse AIC N° 033451358/M  
Blopress 32 mg compresse: 28 compresse AIC N° 033451360/M  
Blopress 32 mg compresse: 50 compresse AIC N° 033451372/M  
Blopress 32 mg compresse: 56 compresse AIC N° 033451384/M  
Blopress 32 mg compresse: 98 compresse AIC N° 033451396/M  
Blopress 32 mg compresse: 100 compresse AIC N° 033451408/M  
Blopress 32 mg compresse: 300 compresse AIC N° 033451410/M

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

9 Dicembre 2005/29 Marzo 2007

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2009

Blopress 32, 28 compresse € 33,21  
Classe A Medicinale soggetto a prescrizione medica