

Azilsartan

Maiah D. Hardin; Tibb F. Jacobs¹.

University of Louisiana Monroe

Español

El azilsartán, formulado comercialmente como azilsartán medoxomilo, es un agente bloqueador del receptor de angiotensina (BRA). El medicamento también está disponible comercialmente en USA como una terapia de combinación con clortalidona. Azilsartan recibió la aprobación de la FDA en 2011 como agente antihipertensivo. [1] Se puede usar para el tratamiento antihipertensivo como monoterapia o terapia combinada con otros agentes reductores de la presión arterial en pacientes de 18 años de edad o más. [1] Según el 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / Las pautas de PCNA para la prevención, detección, evaluación y manejo de la presión arterial alta en adultos, [2] ARB como el azilsartán se recomiendan como agentes de primera línea cuando se inicia un tratamiento antihipertensivo.

Los BRA se consideran tan eficaces como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que también son agentes antihipertensivos de primera línea junto con diuréticos tiazídicos y bloqueadores de los canales de calcio. [2]

Indicaciones

El azilsartán, formulado comercialmente como azilsartán medoxomilo, es un agente bloqueador del receptor de angiotensina (BRA). El medicamento también está disponible comercialmente como una terapia de combinación con clortalidona. Azilsartan recibió la aprobación de la FDA en 2011 como agente antihipertensivo. [1] Se puede usar para el tratamiento antihipertensivo como monoterapia o terapia combinada con otros agentes reductores de la presión arterial en pacientes de 18 años de edad o más. [1] De acuerdo con la Guía de ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APH / ASH / ASPC / NMA / PCNA de 2017 para la prevención, detección, evaluación y manejo de la presión arterial alta en adultos, [2] ARB como el azilsartán se recomiendan como agentes de primera línea al iniciar el tratamiento antihipertensivo. Los BRA se consideran tan eficaces como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que también son agentes antihipertensivos de primera línea junto con diuréticos tiazídicos y bloqueadores de los canales de calcio. [2]

Administración

El azilsartán viene en forma de tabletas orales de 40 y 80 mg que están disponibles comercialmente para tomarse una vez al día, y se puede administrar con o sin alimentos. [1] Si bien la dosis inicial recomendada para pacientes hipertensos es de 80 mg, puede ser necesario que la dosis inicial sea de 40 mg para pacientes con terapia concomitante de diuréticos en dosis altas, así como para pacientes con falta de sal o de volumen. [1] Para pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada, los ajustes de dosis son innecesarios; lo mismo se aplica a los pacientes de edad avanzada. [1]

Azilsartan se formula como su profármaco, azilsartan medoxomil. Se absorbe rápidamente en el intestino, y la biotransformación en el hígado hace que el profármaco se hidrolice a su metabolito activo, el azilsartán, principalmente por la enzima CYP2C9. [1] Es 60% biodisponible, con una vida media de eliminación de aproximadamente 11 horas. [1]

El tiempo para alcanzar las concentraciones máximas en el plasma varía entre 1,5 a 3 horas y alcanza concentraciones en estado estacionario después de cinco días. [1] El azilsartán se excreta principalmente en las heces (55%), y el 42% se excreta en la orina; El 15% del azilsartán excretado en la orina permanece sin cambios. [1]

Efectos secundarios

En general, el azilsartán es bien tolerado en la mayoría de los pacientes en términos de efectos adversos. En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado que comparó la eficacia de azilsartán medoxomil con el inhibidor de la ECA ramipril en 784 pacientes, se informó que el número total de eventos adversos fue mucho menos frecuente con azilsartán. Los pacientes comenzaron a recibir una dosis de 20 mg de azilsartán y 2,5 mg de ramipril una vez al día durante dos semanas, luego se ajustaron a dosis de 40 u 80 mg de azilsartán y 10 mg de ramipril durante 22 semanas. [7]

Durante el período de tratamiento, los mareos y la hipotensión ocurrieron con mayor frecuencia con los grupos de tratamiento con azilsartán, y la tos, un efecto secundario de clase que se encuentra comúnmente con los inhibidores de la ECA, ocurrió con más frecuencia con el grupo de ramipril (8,2% de los participantes). [7] La tos solo ocurrió en el 1% y el 1.4% de los grupos de azilsartán de 40 y 80 mg, respectivamente. [7] Otro efecto observado en el grupo azilsartán fue un aumento pertinente en el suero de potasio, sodio y ácido úrico; no se produjeron muertes por este efecto o por los efectos adversos mencionados anteriormente. [7] Los eventos adversos que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con azilsartán en los grupos de tratamiento de 40 y 80 mg fueron menos frecuentes (2,4% y 3,1%, respectivamente) que con ramipril (4,8%). [7] No se registraron eventos de hiperpotasemia o angioedema en este estudio.

Contraindicaciones

Como se mencionó anteriormente, el azilsartán es un BRA, en la misma clase de medicamentos que algunos antihipertensivos más antiguos, como el losartán y el valsartán. Para todos los BRA y otros medicamentos que interfieren con el sistema RAAS, como los inhibidores de la ECA y los inhibidores directos de la renina, el embarazo se considera una contraindicación absoluta. El azilsartán es un fármaco antihipertensivo teratogénico; si se toma durante el embarazo temprano, la amenaza de anomalías congénitas aumenta considerablemente. [8] Los medicamentos ARB también se consideran fetotóxicos durante el segundo y tercer trimestres. [2] Por este motivo, la FDA publicó una Advertencia en EE. UU. que explica el riesgo fetal con la aprobación de la FDA de azilsartán. Si una mujer ha estado previamente en un BRA, como el azilsartán y se queda embarazada, el medicamento debe suspenderse de inmediato (preferiblemente dentro de los dos días de la confirmación del embarazo), y debe discutirse una alternativa con un médico. [8] Las condiciones antes mencionadas también se aplican a una mujer que planea quedar embarazada. También se ha acumulado evidencia de niveles pequeños de azilsartán presentes en la leche de ratas lactantes, aunque aún no se ha estudiado en madres lactantes humanas. [4]

Aunque no hay contraindicaciones clínicas actuales para el tratamiento con azilsartán medoxomilo, no es recomendable prescribir azilsartán con productos que contengan aliskiren (inhibidores directos de la renina) u otros medicamentos que afecten el sistema RAAS, como los inhibidores de la ECA. [2] Los datos de ensayos controlados aleatorios sugieren que la terapia ARB combinada con inhibidores de la ECA o aliskiren aumenta el riesgo de problemas cardiovasculares y renales; esto es especialmente pertinente en aquellos con diabetes mellitus. [2]

Si un paciente tiene un historial de angioedema con un uso previo de ARB, no se debe usar azilsartán, al igual que con otros ARB. [2] Sin embargo, un paciente con un historial de angioedema como resultado de los inhibidores de la ECA puede comenzar el tratamiento con un ARB seis

semanas. después de la interrupción del inhibidor de la ECA. [2] Si el azilsartán se combina con clortalidona, la anuria es una contraindicación, junto con el embarazo. [6]

Vigilancia

En los pacientes con enfermedad renal crónica o que toman suplementos de potasio o medicamentos ahorradores de potasio, el riesgo de hiperpotasemia aumenta y requiere monitoreo. [2] En los pacientes diagnosticados con estenosis de la arteria renal bilateral grave, la lesión renal aguda es un riesgo. [2]

Debido a que el método primario de metabolismo para el azilsartán es el CYP2C9, una vez que se inicia la terapia, las interacciones con los moduladores fuertes del CYP2C9 se deben monitorear de cerca. [1] La terapia de combinación con otros agentes antihipertensivos también debe ser monitoreada, así como la terapia con inhibidores antiinflamatorios no esteroideos (AINE) concomitantes o ciclooxigenasa selectiva (COX-2). [1] La función renal puede deteriorarse con la administración conjunta de AINE u otros inhibidores selectivos de la COX-2 con azilsartán. [1] Este deterioro se produce principalmente en pacientes con compromiso renal, o en personas de edad avanzada o con pérdida de volumen; por esta razón, si los AINE se administran con azilsartán, la función renal requiere un control periódico. [1]

Toxicidad

Aún no se han establecido dosis máximas de toxicidad para el azilsartán. Los pacientes que toman azilsartán con agotamiento de volumen, insuficiencia cardíaca grave o estenosis renal tienen riesgo de oliguria o azotemia progresiva. [1] El volumen o el agotamiento de la sal se deben corregir primero antes de iniciar el azilsartán. [1]

Mejora de los resultados del equipo de Heartcare

Aunque el azilsartán suele ser bien tolerado, siempre es imprescindible asegurarse de que el equipo interprofesional esté consciente del peligro de prescribir inhibidores de la ECA, productos que contienen aliskiren y ARB juntos. Los médicos, asistentes médicos y enfermeros practicantes deben estar atentos para asegurarse de que estos medicamentos no se receten juntos si más de un miembro del equipo es responsable del paciente. Las enfermeras deben asegurarse de que el paciente responda por cada médico y medicamento recetado, y los farmacéuticos deben asegurarse de que no se produzcan interacciones de medicamentos o terapias por duplicado. Es de la mayor importancia para cada miembro del equipo médico verificar que una paciente en edad fértil no esté embarazada antes de recetar azilsartán o cualquier otro ARA.

English

Azilsartan, commercially formulated as azilsartan medoxomil, is an angiotensin-receptor blocking (ARB) agent. The drug is also commercially available as a combination therapy with chlorthalidone. Azilsartan received FDA approval in 2011 as an antihypertensive agent.[1] It can be used for antihypertensive treatment as monotherapy or combination therapy with other blood pressure-lowering agents in patients 18 years of age or older.[1]

According to the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults,[2] ARBs such as azilsartan are recommended as first-line agents when initiating antihypertensive therapy. ARBs are considered equally efficacious as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, which are also first-line antihypertensive agents along with thiazide diuretics and calcium-channel blockers.[2]

Indications

Azilsartan, commercially formulated as azilsartan medoxomil, is an angiotensin-receptor blocking (ARB) agent. The drug is also commercially available as a combination therapy with chlorthalidone. Azilsartan received FDA approval in 2011 as an antihypertensive agent.[1] It can be used for antihypertensive treatment as monotherapy or combination therapy with other blood pressure-lowering agents in patients 18 years of age or older.[1] According to the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults,[2] ARBs such as azilsartan are recommended as first-line agents when initiating antihypertensive therapy. ARBs are considered equally efficacious as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, which are also first-line antihypertensive agents along with thiazide diuretics and calcium-channel blockers.[2]

Administration

Azilsartan comes in an oral tablet form as 40 and 80 mg tablets that are commercially available to be taken once daily, and it can be administered with or without food.[1] Although 80 mg is the recommended starting dose for hypertensive patients, 40 mg may need to be the beginning dose for patients with concomitant high-dose diuretic therapy, as well as patients that are volume- or salt-deprived.[1] For patients with renal or mild-to-moderate hepatic impairment, dose adjustments are unnecessary; the same applies to elderly patients.[1]

Azilsartan is formulated as its prodrug, azilsartan medoxomil. It absorbs rapidly in the gut, and biotransformation in the liver leads to the prodrug being hydrolyzed to its active metabolite, azilsartan, primarily by the enzyme CYP2C9.[1] It is 60% bioavailable, with an elimination half-life of about 11 hours.[1] The time to peak concentrations in the plasma ranges between 1.5 to 3 hours and reaches steady-state concentrations after five days.[1] Azilsartan is excreted primarily in the feces (55%), and 42% gets excreted in urine; 15% of the azilsartan excreted in urine remains unchanged.[1]

Side effects

Overall, azilsartan is well-tolerated in most patients in terms of adverse effects. In a controlled, double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of azilsartan medoxomil to the ACE inhibitor ramipril in 784 patients, the overall number of adverse events were reported to be much less frequent with azilsartan. Patients were started on a dose of 20 mg of azilsartan and 2.5 mg of ramipril once daily for two weeks, then were titrated up to dosages of 40 or 80 mg of azilsartan and 10 mg of ramipril for 22 weeks.[7]

During the treatment period, dizziness and hypotension occurred more often with the azilsartan treatment groups, and cough, a class side effect commonly encountered with ACE inhibitors, occurred more frequently with the ramipril group (8.2% of participants).[7] Cough only occurred in 1% and 1.4% of azilsartan 40 and 80 mg groups, respectively.[7] Another effect observed in the azilsartan group was a pertinent increase in serum potassium, sodium, and uric acid; no deaths resulted from this effect or the aforementioned adverse effects as well.[7] Adverse events resulting in discontinuation of azilsartan in the treatment groups of 40 and 80 mg were less frequent (2.4% and 3.1%, respectively) than with ramipril (4.8%).[7] There were no recorded events of hyperkalemia or angioedema in this study.

Hypotension/orthostatic hypotension remained the most common adverse effect leading to discontinuation of azilsartan in placebo-controlled trials.[1] Other observed adverse effects, although rare, included diarrhea (less than or equal to 2% in 80 mg treatment groups), nausea,

asthenia, and fatigue.[1] Rarer side effects observed are muscle spasms, dizziness, and cough.[1] In less than or equal to 0.4% of patients, low hemoglobin, hematocrit, and decreased number of red blood cells were also noted in patients taking azilsartan.[1]

Contraindications

As previously mentioned, azilsartan is an ARB, in the same drug class as some older antihypertensives such as losartan and valsartan. For all ARBs and other drugs that interfere with the RAAS system such as ACE-inhibitors and direct renin inhibitors, **pregnancy is considered an absolute contraindication**. Azilsartan is **ateratogenic antihypertensive** drug; if taken during early pregnancy, the threat of congenital abnormalities rises greatly.[8] ARB drugs are also considered **fetotoxic** during the second and third trimesters.[2] For this reason, the FDA released a US Boxed Warning explaining the fetal risk with the FDA approval of azilsartan. If a woman has previously been on an ARB such as azilsartan and becomes pregnant, the drug should be discontinued immediately (preferably within two days of pregnancy confirmation), and an alternative should be discussed with a physician.[8] The above mentioned conditions also apply to a woman planning to become pregnant. Evidence has also accumulated involving small levels of azilsartan being present in lactating rats' milk, although it has not yet been studied in human lactating mothers.[4]

Although there are no current clinical contraindications to azilsartan medoxomil therapy, it is not advisable to prescribe azilsartan with aliskiren-containing products (direct renin inhibitors) or other medications that impact the RAAS system, such as ACE inhibitors.[2] Randomized controlled trial data suggests that **ARB therapy combined with ACE inhibitors or aliskiren increases the risk of cardiovascular and renal problems**; this is especially pertinent in those with diabetes mellitus.[2]

If a patient has a history of angioedema with prior ARB use, azilsartan should not be used, as with other ARBs.[2] However, a patient with a history of angioedema as a result of ACE inhibitors can begin treatment with an ARB six weeks after discontinuation of the ACE inhibitor.[2] If azilsartan is combined with chlorthalidone, anuria is a contraindication, along with pregnancy.[6]

Monitoring

In patients with chronic kidney disease or those on potassium supplements or potassium-sparing drugs, the risk for hyperkalemia increases and requires monitoring.[2] In patients diagnosed with severe bilateral renal artery stenosis, acute kidney injury is a risk.[2]

Due to the primary method of metabolism for azilsartan being CYP2C9, once therapy has started, interactions with strong modulators of CYP2C9 should be monitored closely.[1] Combination therapy with other antihypertensive agents should also be monitored, as well as concomitant non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) or selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitor therapy.[1] Renal function may become impaired with coadministration of NSAIDs or other selective COX-2 inhibitors with azilsartan.[1] This impairment mostly occurs in patients with renal compromise, or those who may be elderly or volume-depleted; for this reason, if NSAIDs are given with azilsartan, the renal function requires periodic monitoring.[1]

Toxicity

No maximum toxic doses have been established yet for azilsartan. Patients on azilsartan with volume depletion, severe heart failure, or renal stenosis are at risk for oliguria or progressive azotemia.^[1] Volume or salt depletion should be corrected first before initiating azilsartan.^[1]

Enhancing Heartcare Team Outcomes

Although azilsartan is normally well-tolerated, it is always imperative to make sure the interprofessional team is aware of the danger of prescribing ACE inhibitors, aliskiren-containing products, and ARBs together. Physicians, physician assistants, and nurse practitioners must be vigilant in making sure that these drugs are not prescribed together if more than one member of the team is responsible for the patient. Nurses must make sure that the patient accounts for each doctor and medication prescribed to him or her, and pharmacists must make sure that no drug interactions or duplicate therapies occur. It is of the utmost importance for each member of the medical team to verify that a female patient of child-bearing age is not pregnant before prescribing azilsartan or any other ARB.

References

1. Jones JD, Jackson SH, Agboton C, Martin TS. Azilsartan Medoxomil (Edarbi): The Eighth Angiotensin II Receptor Blocker. *P T*. 2011 Oct;36(10):634-40. [PMC free article] [PubMed]
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 May 15;71(19):e127-e248. [PubMed]
3. Hjerimitslev M, Grimm DG, Wehland M, Simonsen U, Krüger M. Azilsartan Medoxomil, an Angiotensin II Receptor Antagonist for the Treatment of Hypertension. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017 Oct;121(4):225-233. [PubMed]
4. De Caterina AR, Harper AR, Cuculi F. Critical evaluation of the efficacy and tolerability of azilsartan. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:299-305. [PMC free article] [PubMed]
5. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsoy M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol.* 2014 Jul;4(3):1201-28. [PMC free article] [PubMed]
6. Angeloni E. Azilsartan medoxomil in the management of hypertension: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2016;11:1-10. [PMC free article] [PubMed]
7. Bönner G, Bakris GL, Sica D, Weber MA, White WB, Perez A, Cao C, Handley A, Kupfer S. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013 Aug;27(8):479-86. [PMC free article] [PubMed]
8. Lu Y, Chen R, Cai J, Huang Z, Yuan H. The management of hypertension in women planning for pregnancy. *Br. Med. Bull.* 2018 Dec 01;128(1):75-84. [PMC free article] [PubMed]