

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kabis 4 mg comprimate

Kabis 8 mg comprimate

Kabis 16 mg comprimate

Kabis 32 mg comprimate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 4 mg.

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg.

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg.

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 32 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	comprimate 4 mg	comprimate 8 mg	comprimate 16 mg	comprimate 32 mg
Lactoză	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

Pentru lista tuturor excipienților , vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat.

Kabis 4 mg: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare albă, cu margini teșite, având o linie mediană pe una dintre fețe.

Kabis 8 mg: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz deschis, cu margini teșite, având o linie mediană pe una dintre fețe.

Kabis 16 mg: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz deschis, cu margini teșite, având o linie mediană pe una dintre fețe.

Kabis 32 mg: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz deschis, cu margini teșite, având o linie mediană pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Kabis este indicat pentru:

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți.
- Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la <18 ani.

- Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracție de ejeecție ventriculară stângă  $\leq 40\%$ ) când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau ca terapie adăugată la inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda administrării terapiei optime, când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze în hipertensiunea arterială

Doza inițială recomandată și doza uzuală de întreținere de Karbis este de 8 mg o dată pe zi. Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv este obținută în cursul primelor 4 săptămâni de la inițierea tratamentului. La unii pacienți la care tensiunea arterială nu este suficient controlată, doza poate fi crescută la 16 mg o dată pe zi și până la maxim 32 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie ajustat în funcție de răspunsul terapeutic (valoarea tensiunii arteriale).

De asemenea, Karbis poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). S-a observat că asocierea unui diuretic tiazidic cum este hidroclorotiazida determină un efect antihipertensiv aditiv efectului Karbis.

#### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale recomandate la vârstnici.

#### *Pacienți cu hipovolemie*

Poate fi luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 4 mg la pacienții care prezintă risc de apariție a hipotensiunii arteriale, cum sunt pacienții cu posibilă hipovolemie (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, doza inițială recomandată de 4 mg. Doza trebuie crescută treptat în funcție de răspunsul terapeutic. Experiența privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiu terminal ( $Cl_{\text{creatinină}} < 15$  ml/min) este limitată (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 4 mg, administrată o dată pe zi. Doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic. Karbis este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau colestază (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### *Pacienții de rasă neagră*

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienții care aparțin altei rase. Ca urmare, poate fi mai frecvent necesară creșterea treptată a dozei de Karbis și administrarea concomitentă a altor tratamente pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, decât la pacienții de altă rasă (vezi pct. 5.1).

### Copii și adolescenți

#### *Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la <18 ani*

Doza zilnică de inițiere recomandată este de 4 mg o dată pe zi.

- La pacienții cu greutate corporală  $< 50$  kg: la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută până la maxim 8 mg o dată pe zi.
- La pacienții cu greutate corporală  $\geq 50$  kg: la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută la 8 mg o dată pe zi și apoi la 16 mg o dată pe zi, dacă este nevoie (vezi pct. 5.1).

Dozele mai mari de 32 mg nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv este obținută în 4 săptămâni.

La copiii și adolescenții cu o posibilă hipovolemie (de exemplu, pacienții tratați cu diuretice și, în particular cei cu disfuncție renală), tratamentul cu Karbis trebuie inițiat sub monitorizare medicală atentă și trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici (vezi pct. 4.4).

Karbis nu a fost studiat la copiii și adolescenții cu rată de filtrare glomerulară sub 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți de rasă neagră*

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai mic la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienții de altă rasă (vezi pct. 5.1).

#### *Copii cu vârsta sub 1 an până la <6 ani*

- La copiii cu vârsta sub 1 an până la <6 ani nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea medicamentului.
- Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 5.1, însă nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Karbis este contraindicat la copiii cu vârsta sub 1 an (vezi pct 4.3).

#### Doze în insuficiența cardiacă

Doza inițială recomandată de Karbis este 4 mg, administrată o dată pe zi. Creșterea treptată a acestei doze până la doza țintă de 32 mg, o dată pe zi sau până la doza maximă tolerată se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni (vezi pct. 4.4). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluarea funcției renale, inclusiv monitorizarea creatininemiei și potasemiei.

Karbis poate fi administrat împreună cu alte tratamente pentru insuficiență cardiacă, inclusiv inhibitori ai ECA, beta-blocante, diuretice și digitalice sau cu o combinație a acestor medicamente. Karbis poate fi administrat concomitent cu un inhibitor al ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda administrării terapiei optime, când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați. Combinația dintre un inhibitor al ECA, un diuretic care economisește potasiul și Karbis nu este recomandată și trebuie avută în vedere numai după evaluarea atentă a posibilelor beneficii și riscuri (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

#### *Grupe speciale de pacienți*

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Karbis trebuie administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este modificată de alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la candesartan sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă și/sau coleastăză.
- Copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.3).
- Administrarea concomitentă a Karbis cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Insuficiență renală

Similar altor medicamente inhibitoare ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, la pacienții susceptibili tratați cu Karbis, pot apărea modificări ale funcției renale.

În cazul în care Karbis este utilizat la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei și creatininemiei. Experiența privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiu terminal ( $Cl_{\text{creatininei}} < 15 \text{ ml/min}$ ) este limitată. La acești pacienți dozele de Karbis trebuie crescute treptat cu precauție, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluarea periodică a funcției renale, în special la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste și la pacienții cu insuficiență renală. Pe parcursul creșterii treptate a dozei de Karbis, se recomandă monitorizarea potasemiei și creatininemiei. Studiile clinice privind insuficiența cardiacă nu au inclus pacienți având creatininemia  $> 265 \text{ micromol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

### Utilizarea la copii și adolescenți, inclusiv la pacienții cu disfuncție renală

Karbis nu a fost studiat la copii și adolescenți cu rată de filtrare glomerulară sub  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (vezi pct. 4.2).

### Tratament concomitent cu un inhibitor al ECA în insuficiența cardiacă

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiunea arterială, hiperpotasemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Karbis este utilizat concomitent cu un inhibitor al ECA. De asemenea, nu este recomandată tripla combinație dintre un inhibitor al ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și candesartan. Utilizarea acestor combinații trebuie să aibă loc numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

### Hemodializă

În timpul ședințelor de dializă, tensiunea arterială poate fi influențată în mod special de blocarea receptorului  $AT_1$ , ca urmare a scăderii volumului plasmatic și a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, dozele de Karbis trebuie crescute treptat și cu atenție, iar tensiunea arterială trebuie monitorizată.

### Stenoza arterei renale

Alte medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, incluzând antagoniști ai receptorilor angiotensinei (ARAI), pot crește uremia și creatininemia la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră pe rinichi unic.

### Transplant renal

Nu există experiență referitoare la administrarea Karbis la pacienții cărora li s-a efectuat recent transplant renal.

### Hipotensiune arterială

În timpul tratamentului cu Karbis, la pacienții cu insuficiență cardiacă, poate să apară hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială poate, de asemenea, să apară la pacienții hipertensivi cu hipovolemie, cum sunt cei care utilizează doze mari de diuretice. Inițierea tratamentului trebuie făcută cu precauție și trebuie avută în vedere corectarea hipovolemiei.

La copii și adolescenți cu o posibilă hipovolemie (de exemplu, pacienții tratați cu diuretice și, în particular cei cu disfuncție renală), tratamentul cu Karbis trebuie inițiat sub monitorizare medicală atentă și trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici (vezi pct. 4.2).

### Anestezie și intervenții chirurgicale

În timpul anesteziei și al intervențiilor chirurgicale, la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II poate să apară hipotensiune arterială, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină.

În cazuri foarte rare, hipotensiunea arterială poate fi severă, putând fi necesară administrarea intravenoasă de lichide și/sau a medicamentelor vasopresoare.

#### Stenoză aortică și mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă atenție specială la pacienții cu stenoză aortică și mitrală semnificativă hemodinamic sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor prezenta, în general, răspuns terapeutic la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, utilizarea Karbis nu este recomandată.

#### Hiperkaliemie

Pe baza experienței acumulate în cazul utilizării altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, utilizarea concomitentă a candesartanului cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu heparină), poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului la pacienții hipertensivi. Este necesară monitorizarea potasemiei.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Karbis, poate să apară hiperkaliemia. Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei. Administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economisește potasiul, (de exemplu spironolactonă) și Karbis nu este recomandată și trebuie luată în considerare numai după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor potențiale.

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În afara cazului în care tratamentul cu ARA II este considerat esențial, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă siguranță stabilită în timpul sarcinii. Când este diagnosticată o sarcină, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat și, dacă este posibil, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

La pacientele după menarhă, posibilitatea existenței sarcinii trebuie evaluată în mod regulat. Pentru prevenirea riscului de expunere în timpul sarcinii, trebuie prezentate informații și/sau întreprinse acțiuni adecvate (vezi pct 4.3 și 4.6).

#### Atenționări generale

La pacienții al căror tonus vascular și a căror funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau o afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care influențează acest sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, cu insuficiență renală acută. Posibilitatea de apariție a unor efecte similare nu poate fi exclusă în cazul utilizării antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea marcată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cerebro-vasculară ischemică poate determina apariția infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral.

Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi potențat de alte medicamente cu proprietăți hipotensive, dacă sunt prescrise ca antihipertensive sau pentru alte indicații.

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Acest medicament conține lactoză monohidrat.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Medicamentele investigate în cadrul studiilor clinice de farmacocinetică includ hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, contraceptivele orale (adică asocierea etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipină și enalapril. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic cu aceste medicamente.

Utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, suplimentelor care conțin potasiu, substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot determina creșterea potasemiei (de exemplu heparină) poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului. Potasemia trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4).

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și toxicitate consecutivă. Un efect similar poate să apară în cazul utilizării ARAII. Utilizarea concomitentă de candesartan și litiu nu este recomandată. Dacă utilizarea concomitentă este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului.

În cazul în care ARAII sunt administrați concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (cum sunt inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (>3g/zi) și AINS neselective), poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, utilizarea concomitentă a ARAII și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute și creșterea potasemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Administrarea concomitentă impune precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și, ulterior, periodic.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina:

Utilizarea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).
---

Datele epidemiologice referitoare la riscul apariției unor efecte teratogene ca urmare a expunerii la inhibitorii ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente. Cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În afara cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă siguranță stabilită în administrarea în timpul sarcinii. Când este diagnosticată o sarcină, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este posibil, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Tratamentul cu ARAII în al doilea și al treilea trimestru de sarcină determină fetotoxicitate la om (scădere a funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARA II a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARA II trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Karbis în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Karbis și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative, care prezintă siguranță stabilită în sarcină, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui prematur.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost studiate efectele candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, trebuie avut în vedere faptul că, ocazional, în timpul tratamentului cu Karbis, pot să apară amețeli și stare de oboseală.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Tratamentul hipertensiunii arteriale

În studiile clinice controlate, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Incidența generală a evenimentelor adverse nu a evidențiat o relație între apariția acestora și dozele administrate sau vârsta pacienților. Întreruperea tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse apărute a fost similară pentru candesartan cilexetil (3,1%) și placebo (3,2%) .

În analiza centralizată a datelor din studiile efectuate la pacienții hipertensivi, reacțiile adverse la candesartan cilexetil au fost definite pe baza incidenței evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai mare față de incidența observată în cazul administrării de placebo.

Conform acestei definiții, cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost amețeli/vertij, cefalee și infecții respiratorii.

Tabelul următor prezintă reacțiile adverse din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață a medicamentului.

Următoarele frecvențe sunt utilizate pentru clasificarea reacțiilor adverse:

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )
- Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )
- Foarte rare ( $< 1/10000$ )
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli/vertij, cefalee

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
Tulburări hepato-biliare	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, disfuncție hepatică sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dureri la nivelul spatelui, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

#### *Investigații de laborator*

În general, nu au existat influențe importante din punct de vedere clinic ale candesartan cilexetil asupra rezultatelor testelor de laborator uzuale. Similar altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, s-au observat mici scăderi ale hemoglobinemiei. În general, nu este necesară monitorizarea analizelor de laborator uzuale la pacienții care utilizează candesartan cilexetil. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei și creatininemiei.

#### Copii și adolescenți

Siguranța candesartanului cilexetil a fost monitorizată la 255 copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta de 6 ani până la <18 ani, într-un studiu clinic de eficacitate clinică, cu o durată de 4 săptămâni și într-un studiu deschis cu durată de 1 an (vezi pct. 5.1). Aproape la nivelul tuturor sistemelor și organelor, frecvențele reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt în categoria RA frecvente/mai puțin frecvente. În timp ce tipul și severitatea evenimentelor adverse sunt similare celor de la adulți (vezi tabelul de mai sus), frecvența tuturor evenimentelor adverse este mai mare la copii și adolescenți, în special în ceea ce privește:

- cefaleea, amețelile și infecția tractului respirator superior sunt "foarte frecvente" (adică  $\geq 1/10$ ) la copii și adolescenți și frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ) la adulți.
- tusea este "foarte frecventă" (adică  $> 1/10$ ) la copii și adolescenți și "foarte rară" ( $< 1/10000$ ) la adulți.
- erupția cutanată tranzitorie este "frecventă" (adică  $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ) la copii și adolescenți și "foarte rară" ( $< 1/10000$ ) la adulți.
- hiperkaliemia, hiponatremia și tulburări ale funcției hepatice sunt "mai puțin frecvente" ( $\geq 1/1,000$  până la  $< 1/100$ ) la copii și adolescenți și "foarte rare" ( $< 1/10000$ ) la adulți.
- artimiile sinusale, rinofaringita, hipertermia sunt "frecvente" (adică  $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ) și durerea orofaringiană este "foarte frecventă" (adică  $\geq 1/10$ ) la copii și adolescenți, însă niciunul dintre aceste simptome nu au fost observate la adulți. Totuși, acestea sunt temporare și sunt manifestări obișnuite ale bolilor copilăriei.

Profilul general de siguranță al candesartanului cilexetil la copii și adolescenți nu diferă semnificativ de profilul de siguranță la adulți.

#### Tratamentul insuficienței cardiace

Evenimentele adverse observate în cazul administrării de candesartan cilexetil la pacienții cu insuficiență cardiacă au fost în concordanță cu profilul farmacologic al medicamentului și cu statusul clinic al pacienților. În cadrul programului clinic CHARM, comparând administrarea candesartanului cilexetil în doze de până la 32 mg (n=3803) cu placebo (n=3796), 21% de pacienți din grupul tratat cu candesartan cilexetil și 16,1% din grupul la care s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul ca urmare a evenimentelor adverse. Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost hiperpotasemie, hipotensiune arterială și insuficiență renală. Aceste evenimente au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta peste 70 de



ani, pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții care utilizează concomitent alte medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în special, un inhibitor ECA și / sau spironolactonă.

Tabelul următor prezintă reacțiile adverse din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață a medicamentului:

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperkaliemie, hiponatremie
	Foarte rare	
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte rare	Amețeli/vertij, cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
Tulburări hepato-biliare	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, disfuncție hepatică sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dureri la nivelul spatelui, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

#### *Investigații de laborator*

Hiperkaliemia și insuficiența renală sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Krabis. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de creatinină și potasiu (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Pe baza profilului farmacologic, principalele manifestări ale supradozajului sunt cel mai probabil hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile. În raportările individuale ale unor cazuri de supradozaj (cu doze de până la 672 mg de candesartan cilexetil) recuperarea pacienților s-a realizat fără evenimente deosebite.

### Abordare terapeutică

În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratamentul simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate. Dacă această măsură nu este suficientă, trebuie crescută volemia prin administrarea de perfuzii, de exemplu, soluție salină izotonă.

Dacă aceste măsuri terapeutice nu sunt suficiente, se pot administra simpatomimetice.

Candesartan cilexetil nu poate fi eliminat prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

## 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, codul ATC: C09CA06.

### Mecanism de acțiune

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron implicat în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și a altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, angiotensina II este implicată în patogeneza remodelării organelor țintă. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea sintezei de aldosteron, reglarea echilibrului hidro-electrolitic și stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT<sub>1</sub>).

### Efecte farmacodinamice

Candesartan cilexetil este un promedicament adecvat pentru administrare orală. Este rapid transformat în metabolitul său activ farmacologic, candesartan, prin hidroliza esterului, în timpul absorbției de la nivelul tractului gastro-intestinal. Candesartanul este un antagonist al ARA II, selectiv pentru receptorii AT<sub>1</sub> de care se leagă puternic și disociază cu dificultate. Nu prezintă activitate agonistă.

Candesartanul nu inhibă ECA, enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikinină. Nu prezintă efecte asupra ECA și nu potențează activitatea bradikininei sau a substanței P. În studiile clinice controlate care au comparat candesartanul și inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții în tratament cu candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă de și nu inhibă alți receptori hormonal sau canale ionice cunoscute a avea rol important pentru reglarea activității aparatului cardiovascular. Blocarea receptorilor angiotensinei II (AT<sub>1</sub>) determină într-o manieră dependentă de doză creșterea valorilor concentrațiilor plasmatică de renină, angiotensină I și angiotensinei II și scăderea concentrației plasmatică de aldosteron.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Hipertensiune arterială

În tratamentul hipertensiunii arteriale, candesartanul determină o scădere pe termen lung a tensiunii arteriale, dependentă de doză. Acțiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenței sistemice periferice, neînsoțită de tahicardie reflexă. Nu există date privind apariția hipotensiunii arteriale grave sau marcate după administrarea primei doze de candesartan sau a unui efect de rebound ca urmare a întreruperii tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, efectul antihipertensiv apare, în general, în decurs de 2 ore de la administrare. În timpul tratamentului continuu, scăderea tensiunii arteriale, indiferent de doza administrată, se obține în general în decurs de patru săptămâni și efectul se menține pe parcursul tratamentului de lungă durată. În urma unei meta-analize, s-a constatat că efectul adițional mediu obținut în urma creșterii dozei de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi, este scăzut. Luând în considerare variabilitatea interindividuală, la unii pacienți se așteaptă un efect peste medie. Administrarea candesartanului cilexetil o dată pe zi determină scăderea lentă și eficace a tensiunii arteriale pe durata a 24 de ore, cu mici diferențe între efectul maxim și cel minim obținute în funcție de doza administrată. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orb, care au inclus 1268 de pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Scăderea tensiunii arteriale (sistolice/diastolică) a fost de 13,1/10,5 mmHg în cazul administrării de candesartan cilexetil în doză de 32 mg o dată pe zi și de 10/8,7 mmHg în cazul administrării a 100 mg losartan potasic o dată pe zi (diferențe în scăderea tensiunii arteriale de 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost infecțiile respiratorii (6,6% pentru candesartan, 8,9% pentru losartan), cefaleea (5,8% pentru candesartan, 5,6% pentru losartan) și amețelile (4,4% pentru candesartan, 1,9% pentru losartan).

Atunci când candesartan cilexetil este administrat în asociere cu hidroclorotiazidă, efectul antihipertensiv se cumulează. Creșterea efectului antihipertensiv este observată de asemenea și la utilizarea candesartanului cilexetil în asociere cu amlodipină sau felodipină.

Efectul antihipertensiv al medicamentelor care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron este mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră (care sunt, de obicei, populație cu concentrație scăzută de renină) comparativ cu pacienții aparținând altor rase. Este și cazul candesartanului cilexetil. Într-un studiu clinic experimental deschis, care a inclus 5156 pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, pe durata tratamentului cu candesartan cilexetil, reducerea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră a fost semnificativ mai mică, comparativ cu pacienții aparținând altor rase (14,4/10,3 mmHg, comparativ cu 19/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Candesartanul cilexetil crește fluxul sanguin renal și fie nu influențează, fie crește viteza de filtrare glomerulară, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt scăzute. Într-un studiu clinic cu durata de 3 luni efectuat la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 și microalbuminurie, administrarea candesartanului cilexetil a scăzut albuminuria (raportul albumină/creatinină, în medie 30%, Î 95%: 15-42%). Până în prezent nu există date referitoare la efectul candesartanului cilexetil asupra evoluției nefropatiei diabetice.

Efectele administrării candesartanului cilexetil în doze de 8-16 mg (doza medie 12 mg) zilnic, o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardio-vasculare au fost evaluate în studiul clinic SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), care a inclus 4937 pacienți vârstnici cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată (cu vârsta între 70 și 89 de ani; 80% dintre pacienți având vârsta de 80 ani sau peste), care au fost monitorizați, în medie, timp de 3,7 ani. Pacienților li s-au administrat candesartan cilexetil sau placebo, concomitent cu alte tratamente antihipertensive, utilizate la nevoie. Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul de tratament cu candesartan cilexetil și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, evenimentele cardio-vasculare (mortalitatea de cauză cardio-vasculară, accidente vasculare cerebrale non-letale și infarct miocardic non-letal). În grupul de tratament cu candesartan cilexetil au fost raportate 26,7 evenimente/1000 pacienți-ani, comparativ cu 30 de evenimente/1000 pacienți-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, Î 95%: 0,75 până la 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### Copii și adolescenți - hipertensiune arterială

Efectele antihipertensive ale candesartanului au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani și copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 6 la <17 ani în două studii multicentrice, dublu-orb, randomizate, cu durata de 4 săptămâni, pentru stabilirea intervalului de doze terapeutice.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani, 93 de pacienți, dintre care 74% cu boli renale, au fost distribuiți randomizat pentru a li se administra oral o doză de candesartan cilexetil sub formă de suspensie de 0,05 mg, 0,20 mg sau 0,40 mg / kg greutate corporală, o dată pe zi. Principala metodă de analiză a fost graficul modificării valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS) în funcție de doză. TAS și tensiunea arterială diastolică (TAD) au scăzut cu 6,0 / 5,2 – 12,0 / 11,1 mm Hg față de valoarea inițială după administrarea celor trei doze de candesartan cilexetil. Cu toate acestea, deoarece nu a existat un grup de control, cu administrare de placebo, amploarea reală a efectului asupra valorilor tensiunii arteriale rămâne incertă, fapt ce face dificilă evaluarea concludentă a raportului beneficiu/risc la această grupă de vârstă .

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani, 240 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo fie doze mici, medii sau mari de candesartan cilexetil în raport de 1: 2: 2: 2. La copiii și adolescenții cu greutate corporală <50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 2 mg, 8 mg sau 16 mg, administrate o dată pe zi. La copiii și adolescenții cu greutate corporală > 50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 4 mg, 16 mg sau 32 mg, administrate o dată pe zi. Dozele combinate de candesartan au redus SiSBP cu 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) și SiDBP ( $p = 0,0029$ ) cu 6,6 mmHg, comparativ cu valorile bazale. În grupul placebo, au fost, de asemenea, o reducere cu 3,7 mmHg a valorilor SiSBP ( $p = 0,0074$ ) și de 1,80 mmHg a valorilor SiDBP ( $p = 0,0992$ ), comparativ cu valorile inițiale. În pofida efectului placebo extins, efectul tuturor dozelor individuale de candesartan (și al tuturor dozele combinate) a fost semnificativ superior, comparativ cu placebo. Efectul maxim de reducere a tensiunii

arteriale la copiii și adolescenții cu greutatea corporală sub și peste 50 kg a fost atins la dozele de 8 mg și, respectiv, 16 mg și efectul de platou după aceste doze. Dintre pacienții înscriși în studiu, 47% au fost pacienți de rasă neagră și 29% au fost de sex feminin; vârsta medie +/- SD a fost de 12,9 +/- 2,6 ani.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani de rasă neagră a existat tendința unui efect mai mic asupra tensiunii arteriale, comparativ cu pacienții de altă rasă.

### Insuficiență cardiacă

Programul CHARM (Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) a arătat că administrarea candesartan cilexetil scade mortalitatea, durata spitalizării în cazul insuficienței cardiace și ameliorează simptomele pacienților cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng.

Acest program de studiu controlat placebo, dublu-orb, care a inclus pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), clasă funcțională II până la IV NYHA a cuprins trei studii separate: CHARM-Alternative (n=2028) care a inclus pacienți cu FEVS ≤40% netratați cu un inhibitor al ECA din cauza intoleranței (în principal din cauza tusei, 72%), CHARM-Added (n=2548) care a inclus pacienți cu FEVS ≤40 % tratați cu un inhibitor al ECA și CHARM-Preserved (n=3023) care a inclus pacienți cu FEVS >40%. Pacienții cu tratament standard pentru ICC au fost randomizați în grupul cu administrare de placebo sau grupul de tratament cu candesartan cilexetil (dozele au fost crescute de la 4 mg sau 8 mg o dată pe zi la 32 mg o dată pe zi sau la doza maximă tolerată, în medie doza de 24 mg) și au fost monitorizați, în medie timp de 37,7 luni. După 6 luni de tratament, 63% dintre pacienții care erau în continuare tratați cu candesartan cilexetil (reprezentând 89% din pacienții înrolați în studiu) au atins doza țintă de 32 mg.

În studiul CHARM-Alternative, criteriul principal compus de evaluare al mortalității de cauză cardio-vasculară sau prima spitalizare pentru ICC, a scăzut semnificativ ca urmare a administrării candesartan cilexetil, comparativ cu placebo (riscul relativ (RR) 0,77, ÎI 95%: 0,67-0,89, p<0,001). Aceasta corespunde unei reduceri a riscului relativ de 23%. 33,0% (ÎI 95%: 30,1 până la 36,0) dintre pacienții tratați cu candesartan și 40,0% (95% ÎI: 37,0 până la 43,1) dintre pacienții la care s-a administrat placebo au atins acest criteriu, cu o diferență absolută de 7,0% (ÎI 95%: 11,2 până la 2,8). 14 pacienți au necesitat tratament pe durata studiului pentru a preveni decesul de cauză cardio-vasculară sau spitalizarea pentru tratamentul insuficienței cardiace. 36,6% (ÎI 95%: 33,7 până la 39,7) dintre pacienții tratați cu candesartan și 42,7% (95% ÎI: 39,6 până la 45,8) dintre pacienții la care s-a administrat placebo au atins acest criteriu, cu o diferență absolută de 6,0% (ÎI 95%: 10,3 până la 1,8). De asemenea, criteriul final principal mixt de evaluare al mortalității de orice cauză sau prima spitalizare pentru ICC a scăzut semnificativ ca urmare a tratamentului cu candesartan cilexetil (RR 0,80, ÎI 95%: 0,70-0,92, p=0,001).

Ambele componente ale acestui criteriu final principal compus de evaluare, mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea pentru ICC) au reprezentat efecte favorabile ale tratamentului cu candesartan cilexetil. Administrarea candesartanului cilexetil a determinat trecerea dintr-o clasă funcțională NYHA superioară într-una inferioară (p=0,008).

În studiul CHARM-Added, criteriul final principal de evaluare al mortalității de cauză cardio-vasculară sau prima spitalizare pentru ICC a scăzut semnificativ ca urmare a administrării de candesartan cilexetil, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (RR 0,85, ÎI 95%: 0,75-0,96, p=0,011), ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ de 15%. 37,9% (ÎI 95%: 35,2 până la 40,6) dintre pacienții tratați cu candesartan și 42,3% (ÎI 95%: 39,6 până la 45,1) dintre pacienții la care s-a administrat placebo au atins acest criteriu, cu o diferență absolută de 4,4% (ÎI 95%: 8,2 până la 0,6). 23 pacienți au necesitat tratament pe durata studiului, pentru a preveni decesul de cauză cardio-vasculară sau spitalizarea pentru tratamentul insuficienței cardiace. De asemenea, criteriul final principal mixt de evaluare al mortalității de orice cauză sau primă spitalizare pentru ICC a scăzut semnificativ ca urmare a tratamentului cu candesartan cilexetil (RR 0,87, ÎI 95%: 0,78-0,98, p=0,021). 42,2% (ÎI 95%: 39,5 până la 45,0) dintre pacienții tratați cu candesartan și 46,1% (ÎI 95%: 39,5 până la 45,0) dintre pacienții la care s-a administrat placebo au atins acest criteriu, cu o diferență absolută de 3,9% (ÎI 95%: 7,8 până la 0,1). Ambele criterii ale acestui criteriu final principal mixt, mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea pentru ICC) au reprezentat efecte favorabile ale tratamentului cu candesartan cilexetil. Administrarea candesartanului cilexetil a determinat trecerea dintr-o clasă funcțională NYHA superioară într-una inferioară (p=0,020).

În cadrul studiului CHARM-Preserved, nu s-a obținut nicio reducere semnificativă statistic a criteriului final principal mixt de evaluare al mortalității cardio-vasculare sau primă spitalizare pentru pentru ICC (RR 0,89, ÎI 95%: 0,77-1,03, p=0,118).

Analizată separat, mortalitatea de orice cauză nu a fost semnificativă statistic în niciunul din cele trei studii CHARM. Totuși, mortalitatea de orice cauză a fost, de asemenea, evaluată în cadrul populației generale, în studiul CHARM-Alternative și CHARM-Added (RR 0,88, ÎI 95%: 0,79-0,98, p=0,018) și în toate cele trei studii (HR 0,91, ÎI 95%: 0,83-1,00, p=0,055).

Efectele benefice ale candesartan cilexetil în ceea ce privește mortalitatea cardio-vasculară și spitalizarea pentru ICC apar indiferent de vârstă, sex și alte medicamente administrate concomitent. Candesartanul cilexetil a fost, de asemenea, eficient la pacienții tratați concomitent atât cu beta-blocante cât și cu inhibitori ai ECA și efectul benefic a fost obținut indiferent dacă pacienții au utilizat sau nu doza țintă de inhibitori ai ECA recomandată de ghidurile terapeutice.

La pacienții cu ICC și disfuncție sistolică a ventriculului stâng (fracție de ejeție a ventriculului stâng FEVS <40%), candesartanul scade rezistența vasculară sistemică și presiunea capilară la nivel pulmonar, crește activitatea plasmatică a reninei și concentrația plasmatică a angiotensinei II și scade concentrațiile plasmatică de aldosteron.

**Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)**

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardio-vasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardio-vasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

**ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease**

Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardio-vasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardio-vasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardio-vasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție și distribuție

După administrarea orală, candesartan cilexetil este transformat în substanța activă, candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului după administrarea unei soluții orale de candesartan cilexetil este aproximativ 40%. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor de candesartan, comparativ cu aceeași doză sub formă de soluție orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. Ca urmare, biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatelor este de 14%. Concentrația maximă plasmatică

( $C_{max}$ ) este atinsă în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Concentrațiile plasmatice de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor, în intervalul de doze terapeutice. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex, în ceea ce privește profilul farmacocinetic al candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a candesartanului nu este influențată în mod semnificativ de consumul de alimente.

Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuție al candesartanului este 0,1 l/kg.

#### Metabolizare și eliminare

Candesartanul este eliminat, în principal, în formă nemetabolizată în urină și bilă și doar într-o mică măsură prin metabolizare hepatică. (CYP2C9). Studiile de interacțiune disponibile nu indică vreun efect asupra CYP2C9 și CYP3A4. În funcție de datele *in vitro*, nu sunt de așteptat interacțiuni *in vivo* cu medicamente a căror metabolizare este dependentă de izoenzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului este aproximativ 9 ore. Nu există acumulare, în urma administrării de doze repetate.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min și kg, cu un clearance renal de aproximativ de 0,19 ml/min și kg. Eliminarea pe cale urinară a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. În urma administrării orale a unei doze de candesartan cilexetil marcat  $^{14}C$ , aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan și aproximativ 7% din doză se excretă ca metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăsește în materiile fecale sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv.

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)  $C_{max}$  și ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50% și, respectiv 80%, comparativ cu pacienții tineri. Cu toate acestea, evoluția valorilor tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse după administrarea unei doze de candesartan cilexetil sunt similare la pacienții tineri și vârstnici (vezi și pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată,  $C_{max}$  și ASC pentru candesartan cresc în timpul administrării de doze repetate cu aproximativ 50% și, respectiv, 70%, dar  $t_{1/2}$  nu s-a modificat, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului a fost aproximativ de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC a candesartanului la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă a fost similară cu cea pentru pacienții cu afecțiuni renale severe.

În două studii clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere medie de aproximativ 20% a ASC pentru candesartan, într-unul dintre studii, și de 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există date clinice privind pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale candesartanului au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 an și <6 ani și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani până la <17 ani în două studii de farmacocinetică cu administrare de doză unică.

La copiii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 an și <6 ani, la 10 copii cu greutatea corporală cuprinsă între 10 kg și <25 kg s-a administrat o doză unică de 0,2 mg/kg greutate corporală sub formă de suspensie orală. Nu au fost observate relații între  $C_{max}$  și ASC în raport cu vârsta sau greutatea corporală. Nu au fost colectate date privind clearance-ul; de aceea, posibilitatea corelării dintre clearance și vârsta/greutatea corporală nu este cunoscută la această grupă de vârstă.

La copiii și adolescenții hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 6 ani până la <17 ani, la 22 copii și adolescenți s-a administrat o doză unică de 16 mg, sub formă de comprimat. Nu au fost observate relații între  $C_{max}$  și ASC în raport cu vârsta. Totuși, greutatea coporală pare să fie în relație semnificativă cu  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) și ASC ( $p=0,011$ ). Nu au fost colectate date privind clearance-ul; de aceea, posibilitatea corelării dintre clearance și vârsta/greutatea corporală nu este cunoscută la această grupă de vârstă.

Copiii și adolescenții cu vârsta > 6 ani au prezentat o concentrație plasmatică similară cu cea observată la adulți, în cazul administrării de doze echivalente.

Farmacocinetica candesartanului cilexetil nu a fost studiată la copiii cu vârsta sub 1 an.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-a evidențiat toxicitate sistemică peste nivelul așteptat sau la nivelul organelor țintă la doze semnificative clinic. În studiile preclinice de siguranță, administrarea candesartanului în doze mari a determinat efecte la nivelul rinichilor și asupra parametrilor eritrocitari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a determinat scăderea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Candesartanul a determinat efecte la nivelul rinichilor (cum sunt nefrită interstițială, dilatație tubulară, cilindri bazofilici; creștere a uremiei și creatininemiei), modificări care pot fi consecința efectului hipotensiv, care determină afectarea perfuziei la nivel renal. În plus, candesartanul a determinat hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. S-a considerat că aceste modificări au fost determinate de acțiunea farmacologică a candesartanului. La om, în cazul administrării candesartanului în doze terapeutice, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare pare a nu avea vreo relevanță.

În studiile preclinice la șobolani nou-născuți și pui normotensivi, candesartanul a determinat o reducere a greutatei corporale și greutatei inimii. Similar animalelor adulte, aceste efecte sunt considerate ca rezultat al acțiunii farmacologice a candesartanului. La doza minimă de 10 mg/kg greutate corporală, expunerea la candesartan a fost de 12 până la 78 de ori mai mare decât cea obținută la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 an și <6 ani cărora li s-a administrat candesartan cilexetil în doză de 0,2 mg/kg greutate corporală și de 7-54 ori mai mare decât cea obținută la la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și <17 ani cărora li s-a administrat candesartan cilexetil în doză de 16 mg. Deoarece în aceste studii nu a fost identificate valori ale dozelor fără reacții adverse observabile, nivelul de siguranță pentru efectele asupra greutatei inimii, precum și relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

În cazul administrării în perioada de gestație avansată s-a observat toxicitate fetală (vezi pct. 4.6).

Datele provenite din testele de mutagenitate efectuate *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că în cazul administrării de doze terapeutice, candesartanul nu prezintă activitate mutagenă sau clastogenă. Nu au fost evidențiate efecte carcinogene.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol critic în dezvoltarea renală în timpul perioadei intrauterine. S-a dovedit că blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron duce la dezvoltarea anormală a rinichilor la puii de șoareci foarte tineri. Administrarea medicamentelor care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate modifica dezvoltarea renală normală. Prin urmare, la copiii cu vârsta mai mică de 1 an nu trebuie administrat Karbis (vezi pct 4.3).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Macrogol 8000  
Hidroxipropilceluloză  
Carmeloză calcică  
Stearat de magneziu

<8mg>  
<16mg>  
<32mg>

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Macrogol 8000  
Hidroxiopropilceluloză  
Carmeloză calcică  
Stearat de magneziu  
Oxid roșu de fer (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită precauții speciale pentru păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PVDC/Al

Mărimi de ambalaj: cutie cu 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA, d. d.,  
Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,  
Slovenia

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10244/2017/01-08

10245/2017/01-08

10246/2017/01-08

10247/2017/01-08

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Mai 2010

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2017