

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Candesartan cilexetil MCC 8 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 190,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Candesartan cilexetil MCC 8 mg sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 9,5 mm, marcate cu „CC” pe o față și cu „08” pe cealaltă față. Prezintă o linie mediană pe ambele fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Candesartan cilexetil MCC este indicat pentru:

- Tratatamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.
- Tratatamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și insuficiență ventriculară stângă sistolică (fracție de ejeecție ventriculară stângă $\leq 40\%$) atunci când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau ca terapie adjuvantă la inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în pofida administrării terapiei optime, atunci 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 de întreținere uzuală de Candesartan cilexetil MCC este de 8 mg, o dată pe zi. Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv este obținut în 4 săptămâni. La unii pacienți, a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător, doza poate fi crescută până la 16 mg, o dată pe zi și până la maxim 32 mg, o dată pe zi. Tratatamentul trebuie ajustat în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Candesartan cilexetil MCC se poate administra, de asemenea, împreună cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). S-a demonstrat că adăugarea de hidroclorotiazidă la diferite doze de candesartan are un efect antihipertensiv aditiv.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Pacienți cu hipovolemie intravasculară

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

Pacienți cu insuficiență renală

Doza inițială este de 4 mg la pacienții cu insuficiență renală, incluzând pacienții cărora li se efectuează hemodializă. Doza trebuie ajustată conform răspunsului terapeutic. Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiul terminal ($Cl_{\text{creatinină}} < 15 \text{ ml/min}$) (vezi pct.4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

O doză inițială de 4 mg, o dată pe zi, este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Doza se poate ajusta conform răspunsului terapeutic. Candesartan cilexetil MCC este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau colestază (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Pacienți aparținând rasei negre

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții aparținând rasei negre comparativ cu pacienții aparținând altor rase. Prin urmare, pot fi necesare mai frecvent creșterea dozei de candesartan și tratament concomitent pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre comparativ cu pacienții aparținând altor rase (vezi pct. 5.1).

Doze în tratamentul insuficienței cardiace

Doza inițială recomandată uzual de Candesartan cilexetil MCC este de 4 mg, o dată pe zi. Creșterea treptată a dozei până la doza țintă de 32 mg, o dată pe zi (doza maximă) sau până la doza maximă tolerată se face prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni (vezi pct. 4.4). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să cuprindă întotdeauna evaluarea funcției renale, inclusiv monitorizarea creatininei serice și a potasiului seric.

Candesartan cilexetil MCC poate fi administrat concomitent cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, incluzând inhibitori ai ECA, beta-blocante, diuretice și digitalice sau cu o asociere a acestor medicamente. Candesartan cilexetil MCC poate fi administrat concomitent cu un inhibitor al ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în pofida administrării terapiei optime, când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați. Administrarea concomitentă dintre un inhibitor al ECA, un diuretic care economisește potasiul și Candesartan cilexetil MCC 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 pacienții vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie intravasculară sau cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării candesartan la copii și adolescenți cu vârsta între 0 și 18 ani nu au fost stabilite în cazul tratamentului hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Candesartan cilexetil MCC trebuie administrat o dată pe zi cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Insuficiență hepatică severă și/sau colestază.

Administrarea concomitentă a Candesartan cilexetil MCC cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Similar altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, modificările funcției renale pot fi anticipate la pacienții susceptibili tratați cu Candesartan cilexetil MCC.

Când se utilizează Candesartan cilexetil MCC la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală, este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și creatinină. Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal (Cl_{creatinină} < 15 ml/min). La acești pacienți doza de Candesartan cilexetil MCC trebuie crescută cu atenție, monitorizându-se îndeaproape tensiunea arterială.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale, în special la pacienții vârstnici cu vârsta mai mare de 75 de ani și la pacienții cu afectarea funcției renale. În timpul creșterii dozei de Candesartan cilexetil MCC se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de creatinină și potasiu. Studiile clinice în insuficiență cardiacă nu includ pacienții cu creatinină serică > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

Tratament concomitent cu un inhibitor al ECA în insuficiența cardiacă

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiunea arterială, hiperkalemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Candesartan cilexetil MCC 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 dializei, tensiunea arterială poate fi în mod special sensibilă la blocada receptorului AT₁, ca urmare a reducerii volumului plasmatic și a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienții cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, doza de Candesartan cilexetil MCC trebuie crescută treptat și cu atenție cu monitorizarea îndeaproape a tensiunii arteriale.

Stenoza arterei renale

Medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorului de angiotensină II (ARAII), pot determina creșterea concentrației serice de uree și creatinină la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoza arterei renale pe rinichi unic.

Transplant renal

Nu există nicio experiență privind administrarea de Candesartan cilexetil MCC la pacienții la care s-a efectuat un transplant renal recent.

Hipotensiune arterială

În timpul tratamentului cu Candesartan cilexetil MCC la pacienții cu insuficiență cardiacă poate apărea hipotensiunea arterială. De asemenea, poate apărea la pacienții hipertensivi cu hipovolemie intravasculară, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice.

Este necesară prudență la inițierea tratamentului și trebuie încercată corectarea hipovolemiei.

Anestezia și intervențiile chirurgicale

Poate apărea hipotensiunea arterială în timpul anesteziei și intervențiilor chirurgicale la pacienții tratați cu antagoniști ai angiotensinei II, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă încât poate impune utilizarea de lichide intravenoase și/sau medicamente vasopresoare.

Stenoza de valvă aortică și mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Similar altor medicamente vasodilatatoare, este indicată o atenție deosebită la pacienții care prezintă stenoză de valvă aortică sau mitrală semnificative din punct de vedere hemodinamic sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, utilizarea Candesartan cilexetil MCC nu este recomandată la acești pacienți.

Hiperkaliemie

Administrarea concomitentă de Candesartan cilexetil MCC și diuretice care economisesc potasiul, suplimentele conținând potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu (de exemplu heparină) poate duce la creșterea concentrației serice de potasiu la pacienți hipertensivi. Monitorizarea concentrației de potasiu trebuie efectuată corespunzător.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Candesartan cilexetil MCC, poate apărea hiperkaliemia. Este recomandată monitorizarea periodică a potasiului seric. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economisește potasiul (de exemplu spironolactonă) și cu Candesartan cilexetil MCC nu este recomandată și trebuie să fie luată în considerare doar după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

Atenționări generale

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală subiacentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută. Posibilitatea de efecte similare nu poate fi exclusă în cazul ARAII. Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cerebrovasculară ischemică poate duce la un infarct miocardic sau la un accident vascular cerebral.

Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi amplificat la asociere cu alte medicamente care scad tensiunea arterială, indiferent dacă sunt prescrise ca antihipertensive sau pentru alte indicații.

Candesartan cilexetil MCC conține lactoză. 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.

Sarcina

Tratamentul cu ARAII nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

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 tratamentul de blocare dublă este considerat absolut necesară, acesta trebuie administrat 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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțele care au fost investigate în studiile clinice de farmacocinetică includ hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, contraceptivele orale (adică etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina și enalaprilul. Nu au fost identificate interacțiuni semnificative farmacocinetic cu aceste medicamente.

Utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul, de suplimente conținând potasiu, de substituenți de sare care conțin potasiu sau de alte medicamente (de exemplu heparină) pot determina creșterea concentrațiilor de potasiu. În consecință, trebuie realizată monitorizarea îndeaproape a concentrațiilor serice ale potasiului (vezi pct. 4.4).

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor serice de litiu și toxicitate în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA. Un efect similar poate apărea în cazul administrării ARAII. Utilizarea candesartanului cu litiu nu este recomandată. Dacă această asociere se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de litiu.

Când se administrează ARAII concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective), poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, utilizarea concomitentă a ARAII și AINS poate duce la un risc crescut de agravare a funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu funcție renală precară preexistentă. Această administrare concomitentă trebuie realizată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie acordată atenție monitorizării funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și periodic ulterior.

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 aliskirenului, 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).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că tratamentul cu ARAl în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAl 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 ARAl trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea candesartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Candesartan cilexetil MCC și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

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

Nu s-au efectuat studii asupra efectelor candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, trebuie luat în calcul faptul că în timpul tratamentului cu Candesartan cilexetil MCC pot apărea ocazional amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Tratamentul hipertensiunii arteriale

În studiile clinice controlate, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Incidența globală a evenimentelor adverse nu a evidențiat nicio asociere cu doza sau vârsta. Întreruperile tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse au fost similare în cazul candesartanului cilexetil (3,1%) și în cazul placebo (3,2%).

Într-o analiză cumulată a datelor din studiile clinice la pacienți hipertensivi, reacțiile adverse în cazul candesartanului cilexetil au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse ale candesartanului cilexetil cu cel puțin 1% mai mari decât incidența în cazul placebo. Conform acestei definiții, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeli/vertij, cefalee și infecție respiratorie.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse din studiile clinice și experiența după punerea pe piață. Frecvențele utilizate în tabelele de la punctul 4.8 sunt: 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie
Tulburări hematologice și limfatică	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli/vertij, cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Diaree

Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală 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	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice

În general, nu au existat influențe clinice importante ale candesartanului asupra analizelor de laborator de rutină. Similar altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, s-au observat scăderi mici ale hemoglobinei. De regulă, nu este necesară monitorizarea de rutină a rezultatelor de laborator la pacienții cărora li se administrează candesartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și de creatinină.

Tratamentul insuficienței cardiace

Profilul evenimentelor adverse ale candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost concordant cu farmacologia medicamentului și starea de sănătate a pacienților. În studiul clinic CHARM, care a comparat candesartan în doze de până la 32 mg (nr = 3803) cu placebo (nr = 3796), 21,0% dintre pacienții din grupul candesartan cilexetil și 16,1% dintre pacienții din grupul placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hiperkaliemia, hipotensiunea arterială și insuficiența renală.

Aceste evenimente au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta peste 70 de ani, pacienții cu diabet zaharat sau pacienții cărora li s-au administrat alte medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în special un inhibitor al ECA și/sau spironolactonă.

Tabelul de mai jos prezintă reacții adverse din studiile clinice și experiența după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperkaliemie
	Foarte rare	Hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte rare	Amețeli, cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală 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	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4).

Investigații diagnostice

Hiperkaliemia și insuficiența renală sunt frecvente la pacienții tratați cu candesartan pentru indicația de insuficiență cardiacă. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și creatinină (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. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Pe baza considerațiilor farmacologice, este probabil ca principalele manifestări ale unui supradozaj să fie hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile. În raportări de cazuri individuale de supradozaj (de până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului s-a desfășurat fără evenimente.

Tratament

În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratament simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie poziționat în decubit dorsal, cu picioarele ridicate. Dacă această măsură nu este suficientă, volumul plasmatic trebuie crescut prin perfuzarea, de exemplu, a unei soluții saline izotone. Se pot administra medicamente simpatomimetice, dacă măsurile anterior menționate nu sunt suficiente.

Candesartanul nu este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști de angiotensină II, codul ATC: C09CA06.

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei și leziunilor de organ. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei sării și apei și stimularea creșterii celulare, sunt mediate prin intermediul receptorului de tip 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil este un pro-medicament adecvat pentru utilizare orală. Este rapid convertit la substanța activă, candesartan, prin hidroliză esterică în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartanul este un ARAII selectiv pentru receptorii AT₁, legându-se puternic și disociindu-se lent de receptor. Nu are activitate agonistă.

Candesartanul nu inhibă ECA, enzima care transformă angiotensina I în angiotensina II și care degradează bradichinina. Nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradichininei sau substanței P. În studiile clinice controlate care compară candesartanul cu inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă și nu blochează alți receptori hormonali sau canale ionice cunoscute ca fiind importante pentru reglarea cardiovasculară. Antagonismul receptorilor angiotensinei II (AT₁) în relație cu doza, rezultă

din concentrațiile plasmatiche de renină, concentrațiile angiotensinei I și angiotensinei II și din scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron.

Hipertensiune arterială

În tratamentul hipertensiunii arteriale, candesartanul determină o scădere de lungă durată a tensiunii arteriale, dependentă de doză. Acțiunea antihipertensivă este datorată scăderii rezistenței periferice sistemice, fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există niciun indiciu de hipotensiune arterială de primă doză gravă sau exagerată sau de efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, debutul efectului antihipertensiv survine, în general, în decurs de 2 ore. În cazul tratamentului continuu, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale în cazul oricărei doze se obține, în general, în decurs de patru săptămâni și este păstrată în timpul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adițional mediu al unei creșteri de doză de la 16 mg la 32 mg, o dată pe zi, a fost mic. Ținând cont de variabilitatea interindividuală, la unii pacienți se așteaptă mai mult decât efectul mediu. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi determină o reducere efectivă și lentă a tensiunii arteriale după 24 de ore, cu diferență mică între efectele maxime și minime în timpul intervalului dintre administrări. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orb, efectuate la un total de 1268 de pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea minimă a tensiunii arteriale (sistolice/diastolică) a fost de 13,1/10,5 mmHg cu candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și de 10,0/8,7 mmHg cu losartan potasic 100 mg o dată pe zi (diferența în ceea ce privește reducerea tensiunii arteriale 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Când candesartanul cilexetil este utilizat împreună cu hidroclorotiazidă, reducerea tensiunii arteriale este aditivă. Un efect antihipertensiv crescut este observat și în cazul în care candesartanul cilexetil este asociat cu amlodipina sau felodipina.

Medicamentele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron au efect antihipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții aparținând rasei negre (de regulă, populație cu concentrație mică de renină) față de pacienții aparținând altor rase. De asemenea, acesta este și cazul candesartanului. Într-un studiu clinic experimental deschis efectuat asupra unui număr de 5156 de pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții aparținând rasei neagre față de cei aparținând altor rase (14,4/10,3 mmHg față de 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartanul determină creșterea fluxului de sânge renal și, fie nu are niciun efect, fie crește rata de filtrare glomerulară, iar rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt reduse. Într-un studiu clinic cu durată de 3 luni la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut excreția urinară de albumină (raport albumină/creatinină, media 30%, IÎ 95% 15-42%). Nu există în prezent date privind efectul candesartanului asupra progresiei nefropatiei diabetice.

Efectele candesartanului cilexetil 8-16 mg (doza medie de 12 mg), o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat cu 4937 de pacienți vârstnici (cu vârsta între 70 și 89 de ani; 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune ușoară până la moderată, monitorizați o durată medie de 3,7 ani (Studiul capacității cognitive și prognosticului la vârstnici – Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacienții au primit candesartan cilexetil sau placebo, cu alte tratamente antihipertensive adăugate la nevoie. Tensiunea arterială a fost redusă de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul tratat cu candesartan și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal, adică evenimentele cardiovasculare majore (mortalitatea cardiovasculară, accidentul vascular cerebral neletal și infarctul miocardic neletal). Au existat 26,7 de evenimente la 1000 pacienți-ani în grupul tratat cu candesartan față de 30,0 de evenimente la 1000 pacienți-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, IÎ 95% 0,75-1,06, $p = 0,19$).

Insuficiența cardiacă

Tratamentul cu candesartan cilexetil reduce mortalitatea, reduce spitalizările din cauza insuficienței cardiace și ameliorează simptomele la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, așa cum a evidențiat studiul clinic Candesartanul în insuficiența cardiacă – Evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM - *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).

Acest studiu dublu-orb, controlat cu placebo la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) cu clasă funcțională NYHA II - IV a constatat în trei studii separate: CHARM-Alternative (nr=2028) la pacienți cu FEVS \leq 40% netratați cu un inhibitor al ECA din cauza intoleranței (în principal din cauza tusei, 72%), CHARM-Added (nr=2548) la pacienții cu FEVS \leq 40% și tratați cu un inhibitor al ECA și CHARM-Preserved (nr=3023) la pacienți cu FEVS $>$ 40%. Pacienții pe tratament optim al ICC la momentul inițial au fost randomizați cu placebo sau candesartan cilexetil (creștere de la 4 mg sau 8 mg o dată pe zi la 32 mg o dată pe zi sau până la cea mai mare doză tolerată, doza medie fiind de 24 mg) și monitorizați o durată mediană de 37,7 luni. După 6 luni de tratament, 63% dintre pacienții care încă luau candesartan cilexetil (89%) utilizau doza țintă de 32 de mg.

În studiul CHARM-Alternative, criteriul final de evaluare mixt format din mortalitatea cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC a fost semnificativ redus în cazul candesartanului comparativ cu placebo, riscul relativ (RR) 0,77 (Î 95%: 0,67-0,89, $p < 0,001$). Aceasta corespunde unei reduceri a riscului relativ de 23%. Dintre pacienții cu candesartan 33,0% (Î 95%: 30,1-36,0), și dintre pacienții cu placebo 40,0% (Î 95%: 37,0-43,1) au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind 7,0% (Î 95%: 11,2-2,8). Un număr de 14 pacienți au necesitat tratament pe durata studiului pentru a preveni decesul vreunui pacient din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizare pentru tratament în caz de insuficiență cardiacă. Criteriul final de evaluare mixt format din mortalitatea de toate cauzele sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, semnificativ redus în cazul candesartanului, RR 0,80 (Î 95%: 0,70-0,92, $p = 0,001$). Dintre pacienții cu candesartan 36,6% (Î 95%: 33,7-39,7) și dintre pacienții cu placebo 42,7% (Î 95%: 39,6-45,8) au întrunit acest criteriu, diferența absolută fiind de 6,0% (Î 95%: 10,3-1,8). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare mixt, mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea ICC), au contribuit la efectele favorabile ale candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la ameliorarea clasei funcționale NYHA ($p = 0,008$).

În studiul CHARM-Added, criteriul final de evaluare mixt format din mortalitate cardiovasculară sau din prima spitalizare pentru ICC a fost redus semnificativ în cazul candesartanului comparativ Cu placebo, RR 0,85 (Î 95%: 0,75-0,96, $p = 0,011$). Aceasta corespunde unei reduceri a riscului relativ de 15%. Dintre pacienții cu candesartan 37,9% (Î 95%: 35,2-40,6) și dintre pacienții cu placebo 42,3% (Î 95%: 39,6-45,1) au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind de 4,4% (Î 95%: 8,2-0,6). Un număr de 23 pacienți au necesitat tratament pe durata studiului pentru a preveni decesul vreunui pacient din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizare pentru tratament în caz de insuficiență cardiacă. Criteriul final de evaluare mixt format din mortalitatea de toate cauzele sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, redus semnificativ în cazul candesartanului, RR 0,87 (Î 95%: 0,78-0,98, $p = 0,021$). Dintre pacienții cu candesartan 42,2% (Î 95%: 39,5-45,0) și dintre pacienții cu placebo 46,1% (Î 95%: 43,4-48,9) au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind de 3,9% (Î 95%: 7,8-0,1). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare mixt, mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea ICC), au contribuit la efectele favorabile ale candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la ameliorarea clasei funcționale NYHA ($p = 0,020$).

În studiul CHARM-Preserved, nu s-a obținut nicio reducere semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final de evaluare mixt format din mortalitate cardiovasculară sau prima spitalizare pentru tratamentul ICC, RR 0,89 (Î 95%: 0,77-1,03, $p = 0,118$).

Mortalitatea de toate cauzele nu a fost influențată semnificativ statistic când s-a examinat separat în fiecare dintre aceste trei studii CHARM. Cu toate acestea, mortalitatea de toate cauzele a fost, de asemenea, evaluată în populațiile reunite, CHARM-Alternative și CHARM-Added, RR 0,88 (Î 95%: 0,79-0,98, $p = 0,018$) și pentru toate cele trei studii, RR 0,91 (Î 95%: 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Efectele benefice ale candesartanului au fost constante indiferent de vârstă, sex și medicația concomitentă. Candesartanul a fost eficace, de asemenea, la pacienții care iau și beta-blocante și inhibitori ai ECA în același timp și beneficiul s-a obținut în doza țintă recomandată de ghidurile de tratament, fie că pacienții luau sau nu inhibitori ai ECA.

La pacienții cu ICC și cu deteriorare a funcției sistolice a ventriculului stâng (fracția de ejeție a ventriculului stâng FEVS $\leq 40\%$), candesartanul a scăzut rezistența vasculară sistemică și presiunea capilară pulmonară, a determinat creșterea activității reninei plasmatice și a concentrației de angiotensină II și scăderea concentrațiilor de aldosteron.

Două studii clinice 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 a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative la nivel renal și/sau cardiovascular 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 criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară 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 cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare 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 pe cale orală, candesartanul cilexetil este convertit în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după o soluție orală de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor de candesartan comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. Biodisponibilitatea absolută estimată pentru comprimat este astfel de 14%. Concentrația serică maximă medie (C_{max}) se atinge la 3-4 ore după ingestia comprimatului. Concentrațiile serice de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor în intervalul dozelor terapeutice. Nu s-au observat diferențe legate de sex în ceea ce privește farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației serice în funcție de timp (ASC) a candesartanului nu este afectată semnificativ de către alimente.

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

Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de alimente.

Metabolizare și eliminare

Candesartanul se elimină, în principal, nemodificat prin urină și bilă și doar într-o mică măsură se elimină prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile disponibile referitoare la interacțiuni indică lipsa efectului asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu este de așteptat apariția unor interacțiuni *in vivo* cu medicamentele cu metabolizare dependentă de izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu se acumulează în urma administrării de doze repetate.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. După o doză orală de candesartan cilexetil marcat cu ¹⁴C, aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan și 7% sub formă de metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză este recuperată în materiile fecale sub formă de candesartan și 10% sub forma metabolitului inactiv.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani) C_{max} și ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50%, respectiv 80% comparativ cu subiecții tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse sunt similare după o doză dată de candesartan la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, C_{max} și ASC pentru candesartan au crescut pe durata administrării de doze repetate cu aproximativ 50, respectiv 70%, dar nu s-a modificat $t_{1/2}$, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. $T_{1/2}$ terminal al candesartanului aproape s-a dublat la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC pentru candesartan la pacienții care efectuează ședințe de dializă a fost similară cu cea de la pacienții cu insuficiență renală severă.

În două studii clinice, ambele incluzând pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, a existat o creștere a valorii medii a ASC pentru candesartan de aproximativ 20% într-un studiu și de 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a existat nicio dovadă de toxicitate de organ țintă sau de toxicitate sistemică anormală la dozele utilizate în clinică. În studiile preclinice de siguranță candesartanul a avut efecte asupra rinichilor și parametrilor eritrocitari la doze mari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a provocat o scădere a parametrilor eritrocitari (număr eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofilici; concentrații plasmatică crescute de uree și creatinină) au fost induse de candesartan, putând fi cauzate de efectul hipotensiv care determină modificări ale perfuziei renale. În plus, candesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări au fost considerate ca fiind provocate de acțiunea farmacologică a candesartanului. Pentru dozele terapeutice de candesartan la om, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare să fie semnificativă.

S-a observat fetotoxicitate în stadiile tardive ale sarcinii (vezi pct. 4.6).

Datele din testele de mutagenitate *in vivo* și *in vivo* indică faptul că candesartanul nu va exercita activitate mutagenă sau clastogenă în cazul utilizării clinice.

Nu a existat nicio dovadă de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Docusat de sodiu
Laurilsulfat de sodiu
Carmeloză calcică
Amidon de porumb pregelatinizat
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC transparent -Al.
Cutii cu 10, 14, 28, 30, 56 și 60 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

S.C. MAGISTRA C&C SRL
Bd. Aurel Vlaicu nr. 82A, cod 900055, Constanța
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12710/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019