

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Candesartan Atb 8 mg comprimate

Candesartan Atb 16 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Candesartan Atb 8 mg

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 94,234 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Candesartan Atb 16 mg

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 86,036 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Candesartan Atb 8 mg

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roz pal, marmorate, cu diametrul $8,0 \pm 0,5$ mm, cu linie mediană pe una din fețe.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Candesartan Atb 16 mg

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roz cărămiziu, marmorate, cu diametrul $8,0 \pm 0,5$ mm, cu linie mediană pe una din fețe și logo "C" pe cealaltă față.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Candesartan Atb este indicat pentru:

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.
- Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani

•Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și insuficiență funcțională sistolică ventriculară stângă (fracție de ejeecție ventriculară stângă $\leq 40\%$) când inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu sunt tolerați sau, ca terapie adjuvantă la inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică în pofida 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 tratamentul hipertensiunii arteriale

Doza inițială recomandată și doza de întreținere uzuală de Candesartan Atb 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 maximum 32 mg, o dată pe zi. Tratamentul trebuie ajustat în funcție de răspunsul terapeutic al tensiunii arteriale.

Candesartan Atb 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 Atb are un efect antihipertensiv aditiv.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Pacienți cu hipovolemie intravasculară

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

Pacienții cu insuficiență renală

Doza inițială este de 4 mg candesartan la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la 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).

Pacienții cu insuficiență hepatică

O doză inițială de 4 mg candesartan, o dată pe zi, este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Doza se poate ajusta conform răspunsului terapeutic. Candesartanul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau coleastăză (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 de alte rase. Prin urmare, poate fi necesară mai frecvent creșterea dozei de Candesartan Atb și terapia concomitentă pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de alte rase (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani:

Doza inițială recomandată este de 4 mg candesartan o dată pe zi.

-Pentru pacienți cu greutatea $< 50 \text{ kg}$: în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută până la maximum 8 mg o dată pe zi.

-Pentru pacienți cu greutatea $\geq 50 \text{ kg}$: în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută până la maximum 8 mg o dată pe zi, apoi la 16 mg o dată pe zi, dacă este necesar (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 obținut în 4 săptămâni.

Pentru copiii cu posibilă depleție de volum intravasculară (de exemplu pacienți tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență renală), tratamentul cu candesartan trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală și trebuie avută în vedere o doză inițială mai mică decât doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.4).

Candesartan nu a fost studiat la copiii cu rată de filtrare glomerulară mai mică de 30 ml/min/1,73m² (vezi pct. 4.4).

Pacienți copii și adolescenți de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de alte rase (vezi pct. 5.1).

Copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 6 ani

-Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta între 0 și 6 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în acest moment sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face o recomandare asupra modului de administrare.

-Candesartan este contraindicat la copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct.4.3).

Doza în insuficiența cardiacă

Doza inițială recomandată de candesartan este de 4 mg, o dată pe zi. Creșterea 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 Atb poate fi administrat împreună cu alte tratamente pentru insuficiență cardiacă, inclusiv inhibitori ai ECA, beta-blocanți, diuretice și digitale sau cu o combinație a acestor medicamente.

Candesartan Atb 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 Candesartan Atb nu este recomandată și trebuie avută în vedere numai după evaluarea atentă a posibilităților 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 fie cu insuficiență renală fie cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Candesartan Atb 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 Atb trebuie administrat o dată pe zi cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de alimente.

4.3 Contraindicații

-Hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

-Al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină (vezi cap. 4.4. și 4.6.)

-Insuficiență hepatică severă și/sau coleastăză.

-Copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.3.)

-Administrarea concomitentă de candesartan 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

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.

Insuficiență renală

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

Când se utilizează candesartan 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 (Clcreatinină < 15 ml/min). La acești pacienți doza de candesartan trebuie crescută treptat cu precauție, 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 afectare a funcției renale. În timpul creșterii dozei de Candesartan Atb, 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).

Utilizarea la copii și adolescenți, incluzând pacienții cu insuficiență renală

Candesartan nu a fost studiat la copiii cu rată de filtrare glomerulară mai mică de 30 ml/min/1,73m² (vezi pct. 4.2).

Tratament concomitent cu un inhibitor al ECA în insuficiența cardiacă

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiunea arterială, hiperkalemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când candesartanul 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, a valorilor electroliților și a 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 hemodializă, doza de Candesartan Atb trebuie crescută treptat cu atenție, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale.

Stenoză de arteră renală

Medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorului de angiotensină II (AIIRA), pot determina creșterea concentrației serice de uree și

creatinină la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

Transplant renal

Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de candesartan la pacienții cu transplant renal recent.

Hipotensiune arterială

În timpul tratamentului cu candesartan, la pacienții cu insuficiență cardiacă poate apărea hipotensiune arterială. De asemenea, hipotensiunea arterială 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 inițiată corectarea hipovolemiei.

Anestezie și intervenții 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 suferă de stenoză de valvă aortică sau mitrală semnificative din punct de vedere hemodinamic sau de 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 de candesartan nu este recomandată la acești pacienți.

Hiperkaliemie

Utilizarea concomitentă de candesartan și diuretice care economisesc potasiul, suplimente conținând potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor de potasiu (de exemplu, heparină) poate duce la creșterea concentrației serice de potasiu la pacienții hipertensivi. Monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu trebuie efectuată corespunzător.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu candesartan, poate apărea hiperkaliemia. Este recomandată monitorizarea periodică a concentrației potasiului seric. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactona) și cu candesartan 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 vasculară 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, rareori, insuficiență renală acută. Posibilitatea de apariția a efectelor similare nu poate fi exclusă în cazul AIIRA. Similar oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cerebrovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi potențat de alte medicamente cu proprietăți hipotensoare, fie că sunt prescrise ca antihipertensive, fie pentru alte indicații terapeutice.

Sarcina

Tratamentul cu ARAII nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate 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).

La paciente după prima menstruație, posibilitatea unei sarcini trebuie evaluată regulat. Trebuie furnizate informații și/sau luate măsuri pentru a preveni riscul expunerii în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Candesartan Atb 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.

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 farmacocinetice semnificative cu aceste medicamente.

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

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

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

Similar utilizării inhibitorilor ECA, utilizarea concomitentă a ARAII și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv o posibilă apariție a insuficienței renale acute și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu funcție renală precară preexistentă. Această asocieră trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător și trebuie acordată atenție monitorizării funcției renale după inițierea tratamentului asociat și periodic după aceea.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renin-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenelui, 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. Deși 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 planifică o sarcină trebuie transferate 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.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu ARAII 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 ARAII 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 ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea de candesartan în timpul alăptării, nu se recomandă

utilizarea acestui medicament 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.

Candesartan are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În urma utilizării acestui medicament pot apărea amețeli sau oboseală (vezi pct. 4.8.).

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 între apariția acestora și dozele administrate sau vârstele pacienților. Întreruperile tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse au fost similare în cazul administrării de candesartan cilexetil (3,1%) cât și în cazul administrării placebo (3,2%). Într-o analiză centralizată a datelor din studiile clinice la pacienți hipertensivi, reacțiile adverse la candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse ale candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai mari decât incidența observată 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 $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$):

Aparate și sisteme	Frecvența	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții respiratorii
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperpotasemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastrointestinale	Foarte rare	Greață
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creșterea 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	Deteriorare a funcției renale, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4.)

Investigații diagnostice:

În general, nu au existat influențe semnificative din punct de vedere clinic ale administrării candesartanului asupra rezultatelor testelor de laborator de rutină. Similar utilizării altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, s-au observat scăderi mici ale valorilor hemoglobinei. Nu este necesară monitorizarea de rutină a rezultatelor testelor de laborator la pacienții cărora li se administrează candesartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei și creatininemiei.

Copii și adolescenți

Siguranța candesartan cilexetil a fost monitorizată la 255 copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, într-un studiu privind eficacitatea clinică cu durata de 4 săptămâni și într-un studiu deschis cu durata de 1 an (vezi pct. 5.1). La aproape toate clasele de aparate, sisteme, organe, frecvențele reacțiilor adverse la copii sunt în intervalul frecvente/mai puțin frecvente. Deși natura și severitatea evenimentelor adverse sunt similare cu cele de la adulți (vezi tabelul de mai sus), frecvențele tuturor reacțiilor adverse sunt mai mari, în special pentru:

- Cefalea, amețelile, infecțiile tractului respirator superior sunt “foarte frecvente” ($\geq 1/10$) la copii și adolescenți și „frecvente” ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la adulți.
- Tusea este “foarte frecventă” ($> 1/10$) la copii și adolescenți și “foarte rară” ($< 1/10000$) la adulți.
- Erupția cutanată tranzitorie este “frecventă” ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la copii și adolescenți și “foarte rară” ($< 1/10000$) la adulți.
- Hiperpotasemia, hiponatremia și funcția hepatică anormală sunt “mai puțin frecvente” ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la copii și adolescenți și “foarte rare” ($< 1/10000$) la adulți.
- Aritmia sinusală, nazofaringita, febra sunt „frecvente” ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), iar durerea orofaringeală este “foarte frecventă” ($\geq 1/10$) la copii și adolescenți, însă nu sunt raportate la adulți. Totuși, acestea sunt afecțiuni temporare și des întâlnite la copii. Profilul de siguranță general pentru candesartan cilexetil la pacienții copii și adolescenți nu diferă semnificativ față de profilul de siguranță în cazul adulților.

Tratamentul insuficienței cardiace:

Profilul reacțiilor adverse în urma administrării de candesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost în concordanță cu profilul farmacologic al medicamentului și cu starea de sănătate a pacienților. În cadrul programului clinic CHARM, în care s-a comparat administrarea de candesartan în doze de până la 32 mg (n = 3803), cu placebo (n = 3796), 21% dintre pacienții din grupul candesartan cilexetil și 16,1% dintre pacienții grupului cărui i s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul din cauza

aparitiei reactiilor adverse. Cele mai frecvente reactii adverse raportate au fost hiperpotasemie, hipotensiune arterială și insuficiența renală. Aceste reactii au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta de peste 70 de ani, la pacienții diabetici, sau la subiecții care au primit alte medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în special, IECA și/sau spironolactonă.

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

Aparate și sisteme	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperpotasemie
	Foarte rare	Hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte rare	Amețeală, cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcția 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	Deteriorare a funcției renale, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4.)

Investigații de laborator:

Hiperpotasemia și deteriorarea funcției renale sunt reacții adverse frecvent întâlnite la pacienții sub tratament cu candesartan, tratament indicat pentru insuficiență cardiacă. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de creatinină și de potasiu (vezi cap. 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 suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 Bucuresti 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Pe baza considerentelor de ordin farmacologic, principalele manifestări ale supradozajului sunt cel mai probabil hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile.

În raportările de cazuri individuale de supradozaj (cu doze de până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului s-a desfășurat fără evenimente deosebite.

Tratament

În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratament simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie poziționat în decubit dorsal, cu picioarele plasate la un nivel situat deasupra corpului. Dacă această măsură nu este suficientă, volumul plasmatic trebuie mărit prin administrarea perfuzabilă, de exemplu a unei soluții saline izotone.

Se pot administra medicamente simpatomimetice, dacă măsurile terapeutice prezentate mai sus nu sunt suficiente. Candesartanul nu este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de angiotensină II, codul ATC: C09CA06.

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

Candesartan cilexetil este un promedicament adecvat pentru utilizare orală. Este rapid convertit în substanța activă, candesartan, prin hidroliza formei esterice în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal.

Candesartan este un ARAII, care prezintă selectivitate pentru receptorii AT1, de care se leagă puternic și de pe care disociază lent. Nu are activitate agonistă.

Candesartanul nu inhibă ECA, care convertește angiotensina I în angiotensina II și degradează bradichinina. Nu există efect al acestuia asupra ECA și nici nu potențează activitatea bradichininei sau substanței P. În studiile clinice, în care s-a comparat administrarea candesartanului cu cea a inhibitorilor ECA, incidența tusei a fost mai scăzută la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă și nici nu blochează alți receptori hormonalni sau canale ionice cunoscute ca fiind importante în reglarea activității cardiovasculare. Antagonizarea la nivelul receptorilor angiotensinei II (AT1) are ca rezultat creșteri dependente de doză ale valorilor concentrațiilor plasmatică ale reninei, angiotensinei I și angiotensinei II și o scădere a concentrației plasmatică a aldosteronului.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiune arterială

În hipertensiunea arterială, candesartanul determină o scădere, dependentă de doză și de durată a tensiunii arteriale. Acțiunea antihipertensivă este datorată scăderii rezistenței periferice sistemice, fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există semne ale apariției hipotensiunii arteriale grave sau exagerate după administrarea primei doze sau a efectului 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 administrării oricărei doze se obține, în general, în decurs de patru săptămâni și se menține în cazul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adițional mediu determinat de o creștere a dozei 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 pe o perioadă de 24 de ore, cu o diferență mică între efectele maxime și minime în timpul intervalului dintre administrări.

Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea administrării de candesartan și losartan au fost comparate în cadrul a 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 în cazul administrării a 32 mg candesartan cilexetil o dată pe zi și de 10,0/8,7 mmHg în cazul administrării a 100 mg cu losartan potasic, o dată pe zi (diferența între reducerea tensiunii arteriale fiind de 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Când candesartanul cilexetil este utilizat în asociere cu hidroclorotiazida, efectele de reducere a tensiunii arteriale ale celor 2 medicamente sunt aditive. 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 de rasă neagră (acest tip de populație având un status reninic mai scăzut) față de pacienții de alte rase. Această afirmație este valabilă și în cazul administrării candesartanului. Într-un studiu clinic 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 de rasă neagră comparativ cu cei de alte rase (14,4/10,3 mmHg față de 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartan determină creșterea fluxului de sânge renal și, fie nu are niciun efect, fie crește rata de filtrare glomerulară, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt scăzute. Într-un studiu clinic cu durată de 3 luni efectuat la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a redus excreția urinară a albuminelor (valoarea medie a raportului albumine/creatinină = 30%, Î 95% 15-42%). Nu există în prezent date privind efectul candesartanului asupra progresiei nefropatiei diabetice.

Efectele candesartanului cilexetil administrat în doze cuprinse între 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 arterială ușoară până la moderată, monitorizați pe o perioadă medie de 3,7 ani (Studiul capacității cognitive și prognosticului la vârstnici – Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienții au utilizat candesartan cilexetil sau placebo, la care s-a asociat tratament antihipertensiv, în funcție de necesități. Tensiunea arterială a fost redusă de la 166/90 la 145/80 mmHg în cadrul grupului tratat cu candesartan și de la 167/90 la 149/82 mmHg în cadrul grupului 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 evenimente la 1000 pacienți-ani în grupul tratat cu candesartan față de 30,0 evenimente la 1000 pacienți-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, Î 95% 0,75-1,06, $p = 0,19$).

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 cardiovasculară 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 cardiovasculare 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 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.

Copii și adolescenți – hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al candesartan a fost evaluat la copiii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani și între 6 și 17 ani în două studii randomizate, multicentrice, dublu-orb, cu o durată de 4 săptămâni.

93 pacienți, copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani, dintre care 74% cu boală renală, au fost randomizați pentru a li se administra o doză de candesartan cilexetil suspensie 0,05, 0,20 sau 0,40 mg/kg o dată pe zi. Metoda principală de analiză a fost analiza curbei modificării tensiunii arteriale sistolice (TAS) în funcție de doză. TAS și tensiunea arterială diastolică (TAD) au scăzut cu de la 6,0/5,2 la 12,0/11,1 mmHg față de valorile inițiale pentru cele trei doze de candesartan cilexetil. Totuși, întrucât nu a existat un grup tratat cu placebo, amploarea efectului antihipertensiv rămâne nesigur, ceea ce face ca evaluarea raportului risc-beneficiu să fie dificilă la acest grup de vârstă.

240 pacienți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, au fost randomizați pentru a primi fie placebo, fie o doză mică, medie sau mare de candesartan cilexetil în raport de 1: 2: 2: 2. Pentru copiii cu greutate mai mică de 50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 2, 8, sau 16 mg o dată pe zi. Pentru copiii și adolescenții cu greutate > 50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 4, 16 sau 32 mg o dată pe zi. La doze cumulate, candesartan a redus TAS cu 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) și TAD ($P = 0,0029$) cu 6,6 mmHg, față de valorile inițiale. În grupul placebo, a fost observată de asemenea o reducere cu 3,7 mmHg a TAS ($p = 0,0074$) și 1,80 mmHg pentru TAD ($p = 0,0992$) față de valorile inițiale. În ciuda importanței efect placebo, toate dozele individuale de candesartan (și toate dozele cumulate) au avut efect semnificativ superior față de placebo. Răspunsul maxim de reducere a tensiunii arteriale la copii și adolescenți cu greutate sub și peste 50 kg a fost obținut pentru doze de 8 mg și respectiv 16 mg, iar efectul rămâne constant după acest nivel.

Dintre cei înrolați, 47% au fost pacienți de rasă neagră iar 29% au fost de sex feminin; vârsta medie +/- DS a fost de 12,9 +/- 2,6 ani. La copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 17 ani, a existat o tendință de reducere a efectului hipotensiv la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de alte rase.

Insuficiența cardiacă

În insuficiența cardiacă tratamentul cu candesartan cilexetil reduce mortalitatea, reduce spitalizarea datorată insuficienței cardiace și ameliorează simptomele apărute la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, așa cum a evidențiat programul "Candesartan în Insuficiența Cardiacă – Evaluarea reducerii Mortalității și Morbidității (CHARM - *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).

Acest program de studiu dublu-orb, controlat placebo la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) cu clasă funcțională NYHA II - IV a constatat în trei studii separate: CHARM-Alternative ($n = 2028$) la pacienți cu FEVS $\leq 40\%$ netratați cu un inhibitor al ECA din cauza intoleranței (în principal din cauza tusei, 72%), CHARM-Added ($n = 2548$) la pacienții cu FEVS $\leq 40\%$ și tratați cu un inhibitor al ECA și CHARM-Preserved ($n = 3023$) la pacienți cu FEVS $> 40\%$.

Pacienții pe tratament optim al ICC la momentul inițial au fost randomizați în grupuri cărora li s-a administrat placebo sau candesartan cilexetil (cu doze crescute treptat 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 administrării 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%. 33,0% (Î 95%: 30,1-36,0) dintre pacienții cărora li s-a administrat candesartan și 40,0% (Î 95%: 37,0-43,1) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, 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 administrării candesartanului, RR 0,80 (Î 95%: 0,70-0,92, $p = 0,001$). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare mixt, adică mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea ICC), au contribuit la evidențierea efectelor favorabile ale administrării 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 administrării 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 întreaga durată a 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, $p = 0,021$). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare mixt, mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea ICC) au contribuit la efectele favorabile ale administrării 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 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 asociată. Candesartanul a fost eficace, de asemenea, la pacienții care luau și beta-blocante și inhibitori ai ECA în același timp și beneficiul s-a obținut în doza țintă recomandată de ghidurile de tratament, indiferent dacă 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 determinat scăderea rezistenței vasculare sistemice și a presiunii capilare pulmonare, creșterea activității reninei plasmatică și a concentrației plasmatică a angiotensinei II și scăderea concentrațiilor de aldosteron.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea pe cale orală, candesartan cilexetil este convertit în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după administrarea unei soluții orale 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 administrate, cuprinse 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. Candesaratanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (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 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 administrarea orală a unei doze 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 se regăsește 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) valorile C_{max} și ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50%, respectiv 80% comparativ cu cele observate la subiecții tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse sunt similare după o doză dată de candesartan administrată la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, valorile C_{max} și ASC pentru candesartan au crescut pe durata administrării de doze repetate cu aproximativ 50%, respectiv 70%, dar valoarea $t_{1/2}$ nu s-a modificat, comparativ cu cea observată la pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare observate 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. Valoarea ASC pentru candesartan observată la pacienții cărora li se efectuează hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienții cu insuficiență renală severă.

În două studii, 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.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale candesartan au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani și între 6 și 17 ani în două studii cu unidoză cu privire la farmacocinetică.

10 copii cu vârsta între 1 și 6 ani cu greutatea între 10 și <25 kg au primit o doză unică de 0,2 mg/kg, suspensie orală. Nu a existat o corelație între C_{max} și ASC cu vârsta sau greutatea. Nu au fost colectate date referitoare la clearance; prin urmare, posibilitatea corelării clearance-ului cu greutate/vârsta la această populație este necunoscută.

22 copii cu vârsta între 6 și 17 ani au utilizat o doză unică de un comprimat de 16 mg. Nu a existat o corelație între C_{max} și ASC cu vârsta. Totuși, greutatea pare să fie corelată semnificativ cu C_{max} ($p=0,012$) și ASC ($p=0,011$). Nu au fost colectate date referitoare la clearance; prin urmare, posibilitatea corelării clearance-ului cu greutate/vârsta la această populație este necunoscută.

Copiii și adolescenții >6 ani au avut expuneri similare cu ale adulților la aceleași doze. Farmacocinetica candesartan nu a fost investigată la copii cu vârsta <1 an.

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 parametrilor renali și eritrocitari în cazul administrării dozelor mari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe.

Candesartanul a determinat o scădere a valorilor parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrita interstițială, distensia tubulară, formarea cilindrilor bazofili; creșterea concentrației plasmatice a ureei și creatininei) au fost induse de candesartan, putându-se datora efectului hipotensiv care determină modificări ale perfuziei renale. În plus, candesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a candesartanului. Pentru dozele terapeutice de candesartan administrate la om, hiperplazia/hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare renale nu pare a avea vreo relevanță.

În studiile preclinice la șobolani normotensivi, nou-născuți și tineri, candesartan a cauzat reducerea greutateii corporale și greutateii inimii. Similar animalelor adulte, se consideră că aceste efecte rezultă din acțiunea farmacologică a candesartanului. La cea mai mică doză de 10 mg/kg expunerea la candesartan a fost între 12 și 78 ori valorile găsite la copii cu vârsta între 1 și 6 ani care au utilizat o doză de candesartan cilexetil de 0,2 mg/kg și de 7 până la 54 ori față de cele găsite la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, care au utilizat o doză de candesartan cilexetil de 16 mg. Întrucât nu s-a observat intensitatea efectului în aceste studii, marja de siguranță pentru efectele asupra greutateii inimii și relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

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

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

Nu a existat nicio dovadă de carcinogenitate.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol critic în dezvoltarea rinichilor *in utero*. S-a demonstrat că blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron duce la dezvoltarea anormală a rinichilor la șoarecii foarte tineri. Administrarea de medicamente care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate altera dezvoltarea normală a rinichilor. De aceea, copiilor sub 1 an nu trebuie să li se administreze candesartan (vezi pct. 4.3).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Candesartan Atb 8 mg

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Carmeloză calcică
Hidroxipropilceluloză (300-600 cps, soluție 10%)
Macrogol 8000
Oxid roșu de fer (E 172)
Stearat de magneziu

Candesartan Atb 16 mg

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Carmeloză calcică
Hidroxipropilceluloză (300-600 cps, soluție 10%)
Macrogol 8000
Oxid roșu de fer (E 172)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC transparent/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr.1,
707410 Iasi,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13553/2020/01
13554/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.