

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tandesar 32 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tandesar 32 mg:

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 32 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 303,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de culoare roz marmorat și formă ovală, cu lungimea de aproximativ 15,0 mm și lățimea de aproximativ 6,5 mm, marcate în relief cu „C” și „12” de o parte și de alta a liniei mediane pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tandesar 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 disfuncție sistolică a ventriculului stâng (fracție de ejeecție a ventriculului stâng $\leq 40\%$), atunci când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau ca tratament adjuvant la inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda 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

Pentru dozele care nu pot fi obținute cu Tandesar 32 mg comprimate, sunt disponibile medicamente care conțin candesartan cilexetil în alte concentrații.

Doze în hipertensiunea arterială

Doza inițială recomandată și doza de întreținere uzuală de Tandesar este de 8 mg o dată pe zi. Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv se obține în interval de 4 săptămâni. La unii pacienți cu tensiune

arterială inadecvat controlată, doza poate fi crescută la 16 mg o dată pe zi și la maximum 32 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie ajustat în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Tandesar poate fi administrat și în asociere cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). S-a demonstrat că asocierea hidroclorotiazidei are un efect antihipertensiv aditiv cu diversele doze ale Tandesar.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Pacienți cu hipovolemie intravasculară

Poate fi luată în considerare o doză inițială de 4 mg la pacienții cu risc de apariție a hipotensiunii arteriale, cum sunt pacienții cu o posibilă hipovolemie (vezi și pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Doza inițială este de 4 mg la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv pacienții care efectuează ședințe de hemodializă.

Doza trebuie stabilită treptat, în funcție de răspunsul terapeutic.

Experiența la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiu terminal ($Cl_{\text{creatinină}} < 15$ ml/minut) este limitată (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Este recomandată o doză inițială de 4 mg, o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Doza poate fi ajustată în funcție de răspuns. Tandesar este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau coleastăză (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Pacienți de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră, decât la cei de alte rase. În consecință, pot fi necesare, mai frecvent, creșterea dozei de Tandesar și tratamentul concomitent pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră decât la pacienții de alte rase (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani:

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

- Pentru pacienții cu greutatea < 50 kg: la pacienții cu tensiune arterială inadecvat controlată, doza poate fi crescută la maximum 8 mg, o dată pe zi.
- Pentru pacienții cu greutatea ≥ 50 kg: la pacienții cu tensiune arterială inadecvat controlată, doza poate fi crescută la 8 mg, o dată pe zi și 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 se obține în interval de 4 săptămâni.

La copii și adolescenți cu o posibilă hipovolemie intravasculară (de exemplu, pacienți tratați cu diuretice, în special cei cu afectare a funcției renale), tratamentul cu Tandesar trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică decât doza inițială generală menționată mai sus (vezi pct. 4.4).

Tandesar nu a fost studiat la copii și adolescenți cu o rată de filtrare glomerulară mai mică de $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți de rasă neagră

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

Copii cu vârsta cuprinsă între sub 1 an și <6 ani

- Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.
- Tandesar este contraindicat la copiii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 4.3).

Doze în insuficiența cardiacă

Doza inițială recomandată uzuală de Tandesar este de 4 mg o dată pe zi. Creșterea treptată a acestei doze până la doza țintă de 32 mg o dată pe zi (doza maximă) sau până la cea mai mare doză tolerată se realizează prin dublarea dozei, la interval 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.

Tandesar poate fi administrat în asociere cu un alt tratament pentru insuficiența cardiacă, inclusiv inhibitori ai ECA, betablocante, diuretice și digitalice sau o asociere a acestor medicamente. Tandesar poate fi administrat concomitent cu un inhibitor ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda terapiei standard optime pentru insuficiența cardiacă, atunci când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați. Asocierea dintre un inhibitor ECA, un diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactonă) și Tandesar nu este recomandată și trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor posibile (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, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Utilizarea la copii și adolescenți

Tandesar nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor referitoare la siguranță și eficacitate (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la candesartan cilexetil 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 coleastăză.
- Copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.3).
- Utilizarea Tandesar în asociere cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (RFG <60 ml/minut/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 utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului crește riscul de apariție de hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și scăderii funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, blocarea dublă a SRAA prin utilizarea în asociere a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1).

În cazul în care terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și sub condiția monitorizării atente frecvente a funcției renale, electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență renală

Ca și în cazul altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, pot fi anticipate modificări ale funcției renale la pacienții susceptibili tratați cu Tandesar.

În cazul în care Tandesar este utilizat la pacienți hipertensivi cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și creatinină. Experiența la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiu terminal ($Cl_{\text{creatinină}} < 15$ ml/minut) este limitată. La acești pacienți, doza de Tandesar trebuie crescută treptat, cu precauție, cu monitorizarea foarte atentă a tensiunii arteriale.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale, în special la pacienții vârstnici cu vârsta de 75 ani sau peste și la pacienții cu afectare a funcției renale. În timpul creșterii treptate a dozei de Tandesar, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de creatinină și potasiu. Studiile clinice în insuficiența cardiacă nu au inclus pacienți cu o concentrație a creatininei serice > 265 $\mu\text{mol/l}$ sau > 3 mg/dl.

Utilizarea la copii și adolescenți, inclusiv pacienți cu insuficiență renală

Tandesar nu a fost studiat la copii și adolescenți cu o rată de filtrare glomerulară mai mică de 30 ml/min/1,73m² (vezi pct. 4.2).

Tratamentul concomitent cu un inhibitor ECA în insuficiența cardiacă

Riscul de apariție a reacțiilor adverse, în special hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește în cazul utilizării Tandesar în asociere cu un inhibitor ECA. Tripla asociere între un inhibitor ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și candesartan nu este recomandată. Utilizarea acestor asocieri trebuie efectuată sub supravegherea unui medic specialist și sub condiția monitorizării atente frecvente a funcției renale, electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hemodializă

În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi deosebit de sensibilă la blocarea receptorilor AT₁, ca rezultat al volumului plasmatic redus și al activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, doza de Tandesar trebuie crescută treptat, cu atenție, cu monitorizarea tensiunii arteriale.

Stenoză de arteră renală

Medicamentele care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARAI), pot crește uremia și concentrațiile serice de creatinină la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră la nivelul unui singur rinichi funcțional.

Transplant renal

Nu există experiență privind administrarea Tandesar la pacienți cu transplant renal recent.

Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială poate apărea în timpul tratamentului cu Tandesar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceasta poate apărea și la pacienții hipertensivi cu hipovolemie intravasculară, cum sunt cei cărora li se administrează diuretice în doză mare. Trebuie luate măsuri de precauție la inițierea tratamentului și trebuie încercată corectarea hipovolemiei.

La copii și adolescenți cu o posibilă hipovolemie intravasculară (de exemplu, pacienți tratați cu diuretice, în special cei cu afectare a funcției renale), tratamentul cu Tandesar trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (vezi pct. 4.2).

Anestezie și intervenții chirurgicale

Poate apărea hipotensiune arterială în timpul anesteziei și a intervențiilor chirurgicale la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, din cauza blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate avea un grad de severitate care necesită utilizarea intravenoasă de lichide și/sau administrarea de vasopresoare.

Stenoză de valvă aortică și mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză de valvă aortică sau stenoză de valvă mitrală relevante din punct de vedere hemodinamic sau la cei cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De aceea, utilizarea Tandesar nu este recomandată la această categorie de pacienți.

Hiperkaliemie

Utilizarea concomitentă a Tandesar cu diuretice care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, cu substituenți de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește concentrația serică de potasiu (de exemplu heparina) poate duce la creșterea potasemiei la pacienții hipertensivi. Monitorizarea concentrațiilor serice de potasiu trebuie efectuată după cum este cazul.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Tandesar, poate apărea hiperkaliemie. Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei. Asocierea dintre un inhibitor ECA, un diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactonă) și Tandesar nu este recomandată și trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor posibile.

Generale

La pacienții pentru care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care influențează acest sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, în cazuri rare, insuficiență renală acută. Posibilitatea unor reacții similare nu poate fi exclusă în cazul ARAII. Ca și în cazul oricărui 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 crescut de alte medicamente cu proprietăți de scădere a tensiunii arteriale, indiferent dacă acestea sunt prescrise ca antihipertensive sau pentru alte indicații.

Sarcina

Administrarea de ARAII nu trebuie inițiată în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARAII este considerată esențială, tratamentul pacientelor care intenționează să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în sarcină. Atunci când este diagnosticată prezența sarcinii, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ. (vezi pct. 4.3 și 4.6).

La pacientele aflate în perioada postmenarhă, posibilitatea sarcinii trebuie evaluată periodic. Trebuie oferite informații corespunzătoare și/sau trebuie luate măsuri pentru a preveni riscul de expunere în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament (vezi pct. 6.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele provenite din studii clinice au evidențiat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea în asociere a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor de angiotensină II sau aliskirenilui este asociată cu o frecvență mai mare de apariție a evenimentelor adverse cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Compuși care au fost investigați în studiile clinice farmacocinetice includ hidroclorotiazidă, warfarină, digoxină, contraceptive orale (și anume etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamidă, nifedipină și enalapril. Nu au fost identificate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic cu aceste medicamente.

Utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente (de exemplu heparina) poate crește concentrația serică de potasiu. Monitorizarea concentrațiilor de potasiu trebuie efectuată după cum este cazul (vezi pct. 4.4).

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice și ale toxicității litiului. O reacție similară poate apărea în cazul ARAII. Utilizarea concomitentă a candesartanului cu litiul nu este recomandată. Dacă utilizarea concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de litiu.

Atunci 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 o scădere a efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de ARAII cu AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilitatea apariției insuficienței renale acute și de creștere a potasemiei, în special la pacienții cu afectare preexistentă a funcției renale. Asocierea trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, ulterior, periodic.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Dovezile epidemiologice în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul asociat ARAII, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în sarcină. Atunci când este diagnosticată prezența sarcinii, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu ARAII în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scădere a funcției renale, oligohidramnios, osificare întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi și pct. 5.3).

Dacă s-a produs o expunere la ARAII din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au urmat tratament cu ARAII trebuie atent monitorizați pentru depistarea hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Întrucât nu sunt disponibile date privind utilizarea Tandesar în timpul alăptării, administrarea Tandesar nu este recomandată și sunt de preferat tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că, în timpul tratamentului cu Tandesar, pot să apară, ocazional, amețală sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Tratamentul hipertensiunii arteriale

În studiile clinice controlate, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Incidența generală a evenimentelor adverse nu a evidențiat nicio asociere cu doza sau cu vârsta. Retragerile din tratament pe seama evenimentelor adverse au fost similare în cazul candesartanului cilexetil (3,1%) și placebo (3,2%).

Într-o analiză cumulată a datelor provenite din studii clinice, au fost definite următoarele reacții adverse frecvente (>1/100) la candesartan cilexetil, pe baza incidenței evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu 1 % mai mare decât cea observată în cazul administrării de placebo. Conform acestei definiții, cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost amețală/vertij, cefalee și infecție respiratorie.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice și după punerea pe piață.

Categoriile de frecvență utilizate în tabelele din cadrul pct. 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 ($< 1/10000$).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție respiratorie
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețală/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice, valori anormale ale testelor funcției hepatice sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie

ale țesutului conjunctiv		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare a funcției renale, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4)

Rezultate de laborator

În cazul administrării de Tandesar, în general, nu au existat influențe importante din punct de vedere clinic asupra parametrilor analizelor de laborator de rutină. Ca și în cazul altor inhibitori ai sistemului de renină-angiotensină-aldosteron, au fost observate mici scăderi ale valorilor hemoglobinei. De obicei, nu este necesară monitorizarea periodică a parametrilor de laborator la pacienții cărora li se administrează Tandesar. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și creatinină.

Tratamentul insuficienței cardiace

Profilul manifestărilor adverse în cazul administrării candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost conform cu farmacologia medicamentului și cu starea de sănătate a pacienților. În cadrul programului clinic CHARM, care a comparat administrarea de candesartan cilexetil în doze de până la 32 mg (n=3803) cu utilizarea de placebo (n=3796), 21,0 % de persoane din grupul de tratament cu candesartan cilexetil și 16,1 % de persoane din grupul cu administrare de placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse. Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost hiperkaliemia, hipotensiunea arterială și insuficiența renală. Aceste evenimente au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta peste 70 ani, la diabetici sau la subiecții cărora li s-au administrat concomitent alte medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în special un inhibitor al ECA și/sau spironolactonă.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice și după punerea pe piață.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperkaliemie
	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
	Cu frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice, valori anormale ale testelor funcției hepatice 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 a funcției renale, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4)

Rezultate de laborator

Hiperkaliemia și insuficiența renală sunt frecvente la pacienții tratați cu Tandesar pentru indicația de insuficiență cardiacă. Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de creatinină și potasiu (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța candesartanului cilexetil a fost monitorizată la 255 copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani, în timpul unui studiu clinic de eficacitate, cu durata de 4 săptămâni și al unui studiu în regim deschis, cu durata de 1 an (vezi pct. 5.1). Pentru aproape toate aparatele, sistemele și organele, frecvența evenimentelor adverse la copii și adolescenți se încadrează în categoria de frecvență frecvente/mai puțin frecvente. În timp ce tipul și severitatea evenimentelor adverse sunt similare cu cele observate la adulți (vezi tabelul de mai sus), frecvențele tuturor evenimentelor adverse sunt mai mari la copii și adolescenți, în special:

- Cefaleea, amețeala și infecția tractului respirator superior sunt „foarte frecvente” (adică $\geq 1/10$) la copii și adolescenți și „frecvente” ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la adulți.
- Tusea este „foarte frecventă” (adică $> 1/10$) la copii și adolescenți și „foarte rară” ($< 1/10000$) la adulți.
- Erupecia cutanată tranzitorie este „frecventă” (adică $\geq 1/100$ și $< 1/10$) la copii și adolescenți și „foarte rară” ($< 1/10000$) la adulți.
- Hiperkaliemia, hiponatremia și disfuncția hepatică sunt „mai puțin frecvente” ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la copii și adolescenți și „foarte rare” ($< 1/10000$) la adulți.
- Aritmia sinusală, rinofaringita, febra cu valori mari sunt „frecvente” (adică $\geq 1/100$ și $< 1/10$) și durerea orofaringiană este „foarte frecventă” (adică $\geq 1/10$) la copii și adolescenți, dar nu a fost raportat niciun caz la adulți. Cu toate acestea, acestea sunt afecțiuni temporare și răspândite în copilărie.

Profilul general de siguranță pentru candesartan cilexetil la copii și adolescenți nu diferă semnificativ de profilul de siguranță la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Pe baza considerentelor farmacologice, principala manifestare a unui supradozaj este probabil să fie constituită de hipotensiune arterială simptomatică și amețeală. În raportările individuale de supradozaj (până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacienților a fost lipsită de evenimente.

Abordare terapeutică

În caz de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratamentul simptomatic și monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie așezat în poziție supină, cu picioarele ridicate. Dacă această măsură nu este suficientă, volumul plasmatic trebuie crescut prin perfuzie, de exemplu prin administrarea de soluție salină izotonă. Dacă măsurile menționate mai sus nu sunt suficiente, pot fi administrate medicamente simpatomimetice.

Candesartanul nu se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și joacă un rol în patofiziologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și altor tulburări cardiovasculare. Aceasta are, de asemenea, un rol în patogeniza hipertrofiei și deteriorării unor organe țintă. Efectele fiziologice majore ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea homeostazei sării și apei și stimularea creșterii celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil este un promedicament, adecvat pentru administrare orală. Acesta este rapid convertit în substanța activă, candesartan, prin hidroliza esterilor în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartanul este un ARAII selectiv pentru receptorii AT₁, cu legare puternică de receptor și disociere lentă de receptor. Acesta nu are activitate agonistă.

Candesartanul nu inhibă ECA, care are efect de conversie a angiotensinei I în angiotensină II și de degradare a bradikininei. Nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradikininei sau a substanței P. În studiile clinice controlate de comparație a candesartanului cu inhibitori ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă la sau nu blochează alți receptori hormonalii sau canale ionice cunoscute a fi importante în reglarea cardiovasculară. Antagonizarea receptorilor (AT₁) de angiotensină II determină creșteri dependente de doză ale concentrațiilor plasmatiche de renină, angiotensină I și angiotensină II și o scădere a concentrației plasmatiche de aldosteron.

Hipertensiune arterială

În hipertensiunea arterială, candesartanul cauzează o scădere dependentă de doză, de lungă durată a tensiunii arteriale. Acțiunea antihipertensivă se datorează rezistenței periferice sistemice scăzute, fără creștere reflexă a frecvenței cardiace. Nu există nicio dovadă de hipotensiune arterială gravă sau exagerată la administrarea primei doze sau de efect de rebound după încetarea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, efectul antihipertensiv apare, în general, în interval de 2 ore. În cazul tratamentului continuu, cea mai mare parte a scăderii tensiunii arteriale, la orice doză administrată, se atinge în general în interval de patru săptămâni și este susținută pe perioada tratamentului de lungă durată. Conform unei metaanalize, efectul suplimentar mediu al unei creșteri a dozei de la 16 mg la 32 mg, o dată pe zi, a fost redus. Luând în considerare variabilitatea interindividuală, la unii pacienți se poate anticipa un efect peste medie. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi asigură o scădere eficace și constantă a tensiunii arteriale pe parcursul a 24 ore, cu o diferență mică între efectul maxim și minim pe durata intervalului de administrare. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, în regim dublu-orb, la un număr total de 1268 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Scăderea minimă a tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) a fost de 13,1/10,5 mmHg în cazul administrării dozei de candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și de 10,0/8,7 mmHg în cazul administrării dozei de losartan potasic 100 mg o dată pe zi (diferențialul de scădere a tensiunii arteriale 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

La utilizarea concomitentă de candesartan cilexetil cu hidroclorotiazidă, scăderea tensiunii arteriale este aditivă. Un efect antihipertensiv crescut se observă și în cazul asocierii candesartanului cilexetil cu amlodipină sau felodipină.

Medicamentele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron au un efect antihipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră (de obicei o categorie de pacienți cu valori mici ale reninei) decât la pacienții de alte rase. Această atenționare este valabilă și pentru candesartan. Într-un studiu clinic experimental, în regim deschis, efectuat la 5156 pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, scăderea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienții de alte rase (14,4/10,3 mmHg, comparativ cu 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartanul crește circulația sanguină la nivel renal și fie nu are niciun efect, fie are un efect de creștere asupra ratei de filtrare glomerulară, în timp ce determină o scădere a rezistenței vasculare renale și a fracției de filtrare. Într-un studiu clinic, cu durata de 3 luni, efectuat la pacienți hipertensivi

cu diabet zaharat de tip II și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut excreția albuminei urinare (raport mediu albumină/creatinină de 30 %, interval de încredere de 95 % de 15-42 %). În prezent nu există date referitoare la efectul candesartanului asupra progresiei nefropatiei diabetice.

Efectele candesartanului cilexetil administrat în doze de 8-16 mg (doza medie: 12 mg) o dată pe zi asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat care a inclus 4937 pacienți vârstnici (vârsta cuprinsă între 70-89 ani; 21 % cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, urmăriți pentru o perioadă medie de 3,7 ani (Studiul privind conștiința și prognosticul la vârstnici). Pacienților li s-a administrat candesartan cilexetil sau placebo, cu un alt tratament antihipertensiv adăugat după cum a fost necesar. Tensiunea arterială a fost redusă de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul de tratament 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, evenimentele cardiovasculare majore (mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral neletal și infarct miocardic neletal). Au existat 26,7 evenimente per 1000 pacienți-ani în grupul de tratament cu candesartan, comparativ cu 30,0 evenimente per 1000 pacienți-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, Î 95 % între 0,75 și 1,06, p=0,19).

Copii și adolescenți – hipertensiune arterială

Efectele antihipertensive ale candesartanului au fost evaluate la copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani și între 6 și <17 ani în cadrul a două studii randomizate, în regim dublu-orb, multicentrice, cu durata de 4 săptămâni în cadrul cărora s-au utilizat doze variabile.

În grupul pacienților copii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani, 93 de pacienți, dintre care 74 % cu diagnosticat cu boală renală, au fost randomizați pentru a li se administra oral doze de candesartan cilexetil sub formă de suspensie de 0,05, 0,20 sau 0,40 mg/kg, o dată pe zi. Principala metodă de analiză a fost panta modificării tensiunii arteriale sistolice (TAS) în funcție de doză. TAS și tensiunea arterială diastolică (TAD) au scăzut cu 6,0/5,2 până la 12,0/11,1 mmHg față de momentul inițial pentru toate cele trei doze de candesartan cilexetil. Cu toate acestea, întrucât nu a existat niciun grup de control cu administrare de placebo, adevărata amploare a efectului asupra tensiunii arteriale rămâne incertă, ceea ce face dificilă o evaluare concludentă a raportului beneficiu-risc la această grupă de vârstă.

În grupul pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani, 240 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo, fie candesartan cilexetil în doză mică, medie sau mare, într-un raport de 1:2:2:2. La copiii și adolescenții cu o greutate corporală <50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 2, 8 sau 16 mg, administrate o dată pe zi. La copiii și adolescenții cu o greutate corporală >50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 4, 16 sau 32 mg, administrate o dată pe zi. Administrarea de doze repetate de candesartan a scăzut TAS în repaus cu 10,2 mmHg (P< 0,0001) și TAD în repaus (P=0,0029) cu 6,6 mmHg, față de momentul inițial. În grupul cu administrare de placebo a existat, de asemenea, o scădere de 3,7 mmHg a TAS în repaus (p=0,0074) și de 1,80 mmHg a TAD în repaus (p=0,0992), față de momentul inițial. În ciuda efectului consistent al utilizării de placebo, administrarea tuturor dozelor unice de candesartan (și toate administrările de doze repetate) au fost semnificativ superioare față de placebo. Răspunsul maxim de scădere a tensiunii arteriale la copiii și adolescenții cu o greutate corporală sub și peste 50 kg a fost atinsă la dozele 8 mg și respectiv 16 mg, iar efectul a atins un plafon după acest punct.

Dintre pacienții înrolați, 47 % au fost de rasă neagră și 29 % au fost de sex feminin; vârsta medie +/- DS a fost de 12,9 +/- 2,6 ani. La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani a existat o tendință a unui efect mai mic asupra tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienți de alte rase.

Insuficiență cardiacă

Tratamentul cu candesartan cilexetil scade mortalitatea, scade numărul spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace și ameliorează simptomele la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng, după cum a fost evidențiat în programul Candesartan în insuficiența cardiacă – evaluarea

scăderii mortalității și morbidității (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, CHARM).

Acest program de studiu, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) cu clasă funcțională II până la IV conform NYHA a constat din trei studii separate: CHARM-Alternative (n=2028) efectuat la pacienți cu FEVS \leq 40 % netrațați cu un inhibitor al ECA din cauza intoleranței (în principal din cauza tusei, 72 %), CHARM-Added (n=2548) la pacienți cu FEVS \leq 40 % și tratați cu un inhibitor al ECA și CHARM-Preserved (n=3023) la pacienți cu FEVS >40 %. Pacienții aflați sub tratament optim pentru ICC la momentul inițial au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau candesartan cilexetil (stabilire treptată a dozei de la 4 mg sau 8 mg o dată pe zi la 32 mg o dată pe zi sau la cea mai mare doză tolerată, doză medie: 24 mg) și au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 37,7 luni. După șase luni de tratament, 63 % dintre pacienții cărora încă li se administra candesartan cilexetil (89 %) utilizau doza țintă 32 mg.

În studiul CHARM-Alternative, criteriul final de evaluare compus de mortalitate cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC a fost scăzut semnificativ în grupul de tratament cu candesartan, comparativ cu placebo, raport de risc (RR) 0,77 (Î 95 %: 0,67 - 0,89, p<0,001). Aceasta corespunde unei reduceri de 23 % a riscului. La 33,0 % dintre pacienții tratați cu candesartan (Î 95 %: 30,1 - 36,0) și la 40,0 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo (Î 95 %: 37,0 - 43,1) s-a înregistrat acest criteriu final de evaluare, diferența absolută 7,0 % (Î 95 %: 11,2 - 2,8). La 14 pacienți a fost necesar tratament pe durata studiului pentru a preveni decesul unui pacient din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizarea în scopul tratamentului insuficienței cardiace. Criteriul final de evaluare compus de mortalitate din toate cauzele sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, scăzut semnificativ în grupul de tratament cu candesartan, RR 0,80 (Î 95 %: 0,70 - 0,92, p=0,001). Dintre pacienții tratați cu candesartan, 36,6% (Î 95 %: 33,7 - 39,7) și dintre pacienții tratați cu placebo, 42,7% (Î 95 %: 39,6 - 45,8) au înregistrat acest criteriu final de evaluare, diferență absolută 6,0% (Î 95 %: 10,3 - 1,8). Atât componenta de mortalitate, cât și cea de morbiditate (spitalizarea pentru ICC) ale acestor criterii finale de evaluare compuse au contribuit la efectele favorabile ale candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a determinat îmbunătățirea clasei funcționale NYHA (p=0,008).

În studiul CHARM-Added, criteriul final de evaluare compus de mortalitate cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC a fost scăzut semnificativ cu candesartan, comparativ cu placebo, RR 0,85 (Î 95 %: 0,75 - 0,96, p=0,011). Aceasta corespunde unei reduceri relative de 15% a riscului. Dintre pacienții tratați cu candesartan, 37,9% (Î 95 %: 35,2 - 40,6) și dintre pacienții tratați cu placebo, 42,3% (Î 95 %: 39,6 - 45,1) au înregistrat acest criteriu final de evaluare, diferență absolută 4,4% (Î 95 %: 8,2 - 0,6). La 23 pacienți a fost necesar tratament pe durata studiului pentru a preveni decesul unui pacient din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizarea în scopul tratamentului insuficienței cardiace. Criteriul final de evaluare compus de mortalitate din toate cauzele sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, scăzut semnificativ cu candesartan, RR 0,87 (Î 95 %: 0,78 - 0,98, p=0,021). Dintre pacienții tratați cu candesartan, 42,2% (Î 95 %: 39,5 - 45,0) și dintre pacienții tratați cu placebo, 46,1% (Î 95 %: 43,4 - 48,9) au înregistrat acest criteriu final de evaluare, diferență absolută 3,9% (Î 95 %: 7,8 - 0,1). Atât componenta de mortalitate, cât și cea de morbiditate ale acestor criterii finale de evaluare compuse au contribuit la efectele favorabile ale candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a determinat îmbunătățirea clasei funcționale NYHA (p=0,020).

În studiul CHARM-Preserved, nu a fost obținută nicio scădere semnificativă statistic în cazul criteriului final de evaluare compus de mortalitate cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC, RR 0,89 (Î 95 %: 0,77 - 1,03, p=0,118).

Mortalitatea din toate cauzele nu a fost semnificativă statistic la analiza separată în cadrul fiecăruia din cele trei studii CHARM. Cu toate acestea, mortalitatea din toate cauzele a fost evaluată, de asemenea, la populațiile cumulate ale studiilor CHARM-Alternative și CHARM-Added, RR 0,88 (Î 95 %: 0,79 - 0,98, p=0,018) și ale tuturor celor trei studii (RR 0,91 (Î 95 %: 0,83 - 1,00, p=0,055).

Efectele benefice ale candesartanului au fost concordante, indiferent de vârstă, sex și medicația concomitentă. Candesartanul a fost eficace și la pacienții cărora li s-au administrat concomitent atât

betablocante, cât și inhibitori ECA, iar beneficiul a fost obținut indiferent dacă pacienților li s-au administrat sau nu inhibitori ECA în doza țintă recomandată de ghidurile de tratament.

La pacienții cu ICC și funcție sistolică scăzută a ventriculului stâng (fracție de ejeție a ventriculului stâng, FEVS \leq 40 %), candesartanul scade rezistența vasculară sistemică și presiunea capilară pulmonară, crește activitatea plasmatică a reninei și concentrația plasmatică a angiotensinei II și scade concentrațiile de aldosteron.

Două studii randomizate, controlate, de mare amploare (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Studiu global în desfășurare privind criteriul final de evaluare pentru telmisartan administrat în monoterapie și în asocieri 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 examinat utilizarea asocierii unui inhibitor ECA cu un blocant al receptorilor de angiotensină II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară sau cerebrovasculară sau de diabet zaharat de tip II însoțit de dovezi de deteriorare a unor organe țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip II și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat niciun efect benefic semnificativ asupra rezultatelor și mortalității renale și/sau cardiovasculare, observându-se un risc crescut de hiperkaliemie, leziune renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți inhibitori ai ECA și alte blocante ale receptorilor de angiotensină II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Studiu privind aliskiren administrat pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2, utilizând criterii de evaluare finale cardiovasculare și criterii privind afectarea renală) a fost un studiu conceput pentru a testa beneficiul adăugării de aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienți cu diabet zaharat de tip II și boală renală cronică, boală cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de rezultate adverse. Decesul de cauză cardiovasculară și accidentul vascular cerebral au fost, ambele, mai frecvente în grupul de tratament cu aliskiren, comparativ cu grupul cu administrare de placebo, iar evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost mai frecvent raportate în grupul de tratament cu aliskiren, comparativ cu grupul cu administrare de placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea orală, candesartanul 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 formei farmacologice de comprimate, comparativ cu soluția orală este de aproximativ 34 %, cu o variabilitate foarte mică. Biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatului este, prin urmare, de 14 %. Valoarea medie a concentrației plasmatiche maxime (C_{max}) se atinge la 3-4 ore după administrarea comprimatului. Concentrațiile plasmatiche de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor în intervalul de doze terapeutice. Nu au fost observate diferențe asociate cu sexul în farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC) pentru candesartan nu este afectată semnificativ de alimente.

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

Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de alimente.

Metabolizare și eliminare

Candesartanul se elimină în principal în formă nemodificată pe cale urinară și biliară și se elimină numai într-o mică măsură prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile disponibile privind

interacțiunile nu indică niciun efect asupra izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor *in vitro*, nu sunt de așteptat interacțiuni *in vivo* cu medicamentele a căror metabolizare este dependentă de izoenzimele CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4 ale citocromului P450. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu există acumulare în urma administrării de doze repetate.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală a candesartanului se realizează 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 s-a excretat prin urină sub formă de candesartan și 7 % sub formă de metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză a fost recuperată din materiile fecale sub formă de candesartan și 10 % sub formă de metabolit inactiv.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La vârstnici (peste 65 ani), C_{max} și ASC ale candesartanului sunt crescute cu aproximativ 50% și respectiv 80%, în comparație 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 Doze și mod de administrare).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, C_{max} și ASC ale candesartanului au crescut în timpul administrării de doze repetate cu aproximativ 50 % și respectiv 70 %, dar $t_{1/2}$ nu s-a modificat, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50 % și respectiv 110 %. $t_{1/2}$ terminal al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC a candesartanului la pacienții supuși hemodializei a fost similară cu cea înregistrată la pacienții cu insuficiență renală severă.

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

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale candesartanului au fost evaluate la copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani și între 6 și <17 ani în cadrul a două studii farmacocinetice cu doză unică.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani, la 10 copii cu greutatea corporală cuprinsă între 10 și <25 kg s-a administrat o doză unică de candesartan 0,2 mg/kg sub formă de suspensie orală. Nu a existat nicio corelație a C_{max} și ASC cu vârsta sau greutatea corporală. Nu s-au colectat date privind clearance-ul; prin urmare, posibilitatea unei corelații între clearance și greutatea corporală/vârsta la această grupă de pacienți nu este cunoscută.

În grupul de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani, la 22 pacienți s-a administrat o doză unică de candesartan de 16 mg sub formă de comprimat. Nu a existat nicio corelație a C_{max} și ASC cu vârsta. Cu toate acestea, greutatea corporală pare a prezenta o corelație semnificativă cu C_{max} ($p=0,012$) și ASC ($p=0,011$). Nu s-au colectat date privind clearance-ul; prin urmare, posibilitatea unei corelații între clearance și greutatea corporală/vârsta la această grupă de pacienți nu este cunoscută.

Copiii cu vârsta >6 ani au prezentat o expunere similară cu adulții la administrarea aceleiași doze.

Farmacocinetica candesartanului cilexetil nu a fost studiată la copii cu vârsta <1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile preclinice de siguranță, candesartanul a avut efecte la nivel renal și asupra parametrilor

eritrocitari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a cauzat o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, valoare hemoglobină, valoare hematocrit). Candesartanul a indus efecte la nivel renal (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei) care pot fi secundare efectului hipotensiv, care duce la modificări ale perfuziei renale. Mai mult, candesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a candesartanului. Pentru dozele terapeutice de candesartan utilizate la om, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare să aibă nicio relevanță.

În studiile preclinice efectuate la șobolani nou-născuți și juvenili normotensivi, candesartanul a cauzat o scădere a greutateii corporale și a greutateii inimii. Ca și la animalele adulte, aceste efecte sunt considerate ca fiind un rezultat al acțiunii farmacologice a candesartanului. La cea mai mică doză, de 10 mg/kg, expunerea la candesartan a avut valori de 12 și 78 ori mai mari decât valorile observate la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani cărora li s-a administrat candesartan cilexetil în doză de 0,2 mg/kg și de 7 și 54 ori mai mari decât valorile observate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani cărora li s-a administrat candesartan cilexetil în doză de 16 mg. Deoarece în aceste studii nu a fost stabilită doza la care nu se observă nicio reacție adversă, marja de siguranță pentru efectele asupra greutateii inimii și relevanța clinică a constatării nu sunt cunoscute.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol esențial în dezvoltarea rinichilor *in utero*. A fost evidențiat faptul că blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron determină dezvoltarea anormală a rinichilor la șoarecii foarte tineri. Administrarea de medicamente cu acțiune directă asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate afecta dezvoltarea renală normală. Prin urmare, copiilor cu vârsta sub 1 an nu trebuie să li se administreze candesartan (vezi pct. 4.3).

A fost observată fetotoxicitate în etapele târzii ale gestației (vezi pct. 4.6).

Datele provenite din testarea *in vitro* și *in vivo* a mutagenității indică faptul că candesartanul nu va exercita activități mutagene sau clastogene în condiții de utilizare clinică.

Nu s-a evidențiat carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză calcică
Hidroxiopropilceluloză cu substituție joasă
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Amidon de porumb
Macrogol 6000
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PE-PVDC/Aluminiu

Mărimi de ambalaj de 7, 8, 10, 12, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 95, 98, 100, 105 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14471/2022/01-19

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022