

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Casaro 8 mg comprimate
Casaro 16 mg comprimate
Casaro 32 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Casaro 8 mg:

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 105,85 mg.

Casaro 16 mg:

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 74,155 mg.

Casaro 32 mg:

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 32 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 148,31 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Casaro 8 mg:

comprimate nefilmate, rotunde, biconvexe, de culoare roz până la brun-roșcat cu aspect marmorat (diametru 8 mm ± 0,20 mm), cu linie mediană pe o față și netede pe cealaltă față.

Casaro 16 mg:

comprimate nefilmate, rotunde, biconvexe, de culoare roz deschis până la roșu deschis (diametru 7,14 mm ± 0,20 mm), cu linie mediană pe o față și netede pe cealaltă față.

Casaro 32 mg:

comprimate nefilmate, rotunde, biconvexe, de culoare roz deschis până la roșu deschis (diametru 9,52 mm ± 0,20 mm), cu linie mediană pe ambele fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Casaro 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 de ventricul stâng (fracție de ejecție ventriculară stângă $\leq 40\%$) în caz de intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau în caz de intoleranță la antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi, ca tratament adjuvant la terapia cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în pofida administrării unei tratament optim (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze în hipertensiunea arterială

Doza inițială recomandată și doza uzuală de întreținere de Casaro este de 8 mg o dată pe zi. Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv este obținut în decurs de 4 săptămâni. La unii pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat, 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 la terapie.

Casaro poate fi administrat de asemenea în asociere cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). S-a demonstrat că adăugarea de hidroclorotiazidă are efect antihipertensiv aditiv cu diferite doze de Casaro.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Pacienți cu depleție volemică

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Pacienți de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de alte rase. În consecință, creșterea treptată a dozei de Casaro și asocierea cu alte terapii pot fi necesare mai frecvent 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 vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani:

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

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

Pentru pacienți cu greutatea ≥ 50 kg: în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat, 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 pe zi nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv este obținut în decurs de 4 săptămâni.

La copiii cu posibilă hipovolemie (de exemplu, pacienți tratați cu diuretice, în special cei care prezintă o alterare a funcției renale), tratamentul cu Casaro trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică decât doza inițială uzuală menționată mai sus (vezi pct. 4.4).

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

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 sub 1 an și până la < 6 ani

Siguranța și eficacitatea la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 an și < 6 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face o recomandare privitoare la doze.

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

Doze în insuficiența cardiacă

Doza inițială recomandată uzual de Casaro este de 4 mg o dată pe zi. Creșterea treptată până la atingerea dozei țintă de 32 mg o dată pe zi (doza maximă) sau până la cea mai mare doză tolerată se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni (vezi pct. 4.4). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale, inclusiv monitorizarea concentrațiilor serice de creatinină și potasiu.

Casaro poate fi administrat împreună cu un alt tratament pentru insuficiență cardiacă, inclusiv inhibitori ai ECA, beta-blocante, diuretice și digitalice sau cu o asociere a acestor medicamente. Casaro poate fi administrat concomitent cu un inhibitor al ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda tratamentului standard optim pentru insuficiență cardiacă, atunci când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economisește potasiul și Casaro nu este recomandată și trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a potențialelor 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, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Casaro la copiii cu vârsta cuprinsă între naștere și 18 ani nu au fost stabilite în tratamentul insuficienței cardiace. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Casaro trebuie administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă și/sau colestază.
- Copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 5.3).
- Utilizarea concomitentă de Casaro cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dubla blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a antagoniștilor receptorilor de angiotensină II sau a aliskirenului crește riscul de hipotensiune arterială, de hiperkaliemie și de scădere a funcției renale (incluzând riscul de insuficiență renală acută). Prin urmare, dubla blocare a SRAA prin asocierea inhibitorilor ECA, a antagoniștilor receptorilor de angiotensină II sau a aliskirenului nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1).

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

Inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină II nu trebuie administrați concomitent la pacienți 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 candesartan.

Atunci când se administrează candesartan la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și creatinină. Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiu terminal renal ($\text{Cl}_{\text{creatinină}} < 15 \text{ ml/min}$). La acești pacienți, doza de candesartan trebuie ajustată cu atenție, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale, în special la pacienții vârstnici de 75 ani sau peste și la pacienții cu insuficiență renală. Pe parcursul ajustării dozei de candesartan se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de creatinină și potasiu. Studiile clinice privind insuficiența cardiacă nu au inclus pacienți cu concentrația creatininei serice $> 265 \text{ mmol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Copii și adolescenți, inclusiv copii și adolescenți cu insuficiență renală

Candesartanul nu a fost studiat la copiii cu o rată de filtrare glomerulară mai mică de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vezi pct. 4.2).

Tratamentul concomitent cu un inhibitor al ECA în insuficiența cardiacă

Riscul de reacții adverse, în special hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută) poate crește când candesartanul este administrat în asociere cu un inhibitor al ECA. De asemenea, nu este recomandată tripla asociere dintre un inhibitor al ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și candesartan. Administrarea acestor asocieri trebuie efectuată sub supravegherea unui medic specialist și sub rezerva monitorizării atente și frecvente a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale.

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

Hemodializă

În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi deosebit de sensibilă la blocarea receptorului AT₁, ca urmare a reducerii volumului plasmatic și a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, la pacienții cărora li se efectuează hemodializă, doza de candesartan trebuie ajustată cu atenție, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale.

Stenoză de arteră renală

Medicamentele care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA II), pot determina creșterea ureei sanguine și a creatininei serice la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală în cazul unui rinichi unic.

Transplant renal

Experiența clinică este limitată în ceea ce privește administrarea candesartanului la pacienții cărora li s-a efectuat transplant renal.

Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială poate să apară în timpul tratamentului cu candesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceasta poate, de asemenea, să apară la pacienții hipertensivi cu hipovolemie, cum sunt cei cărora li se administrează diuretice în doze mari. Este necesară prudență la inițierea tratamentului și trebuie încercată corectarea hipovolemiei.

La copiii cu posibilă hipovolemie (de exemplu, pacienții tratați cu diuretice, în special cei cu funcție renală alterată), tratamentul cu candesartan trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (vezi pct. 4.2).

Anestezie și intervenție chirurgicală

Poate să apară hipotensiune arterială în timpul anesteziei și intervenției chirurgicale la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II din cauza blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi severă astfel încât poate fi necesară utilizarea de perfuzii cu administrare intravenoasă și/sau de medicamente vasopresoare.

Stenoză de valvă aortică și de valvă mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții care prezintă stenoză aortică sau stenoză mitrală importante din punct de vedere hemodinamic, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde, în general, la medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea candesartanului la această categorie de pacienți.

Hiperkaliemie

Administrarea concomitentă a candesartanului cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu (de exemplu, heparină, cotrimoxazol cunoscut de asemenea ca trimetoprim/sulfametoxazol) poate duce la creșterea concentrațiilor serice de potasiu la pacienții hipertensivi. Monitorizarea potasiului trebuie efectuată, dacă este cazul.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu candesartan poate să apară hiperkalemie. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației serice de potasiu. Asocierea unui inhibitor al ECA, a unui diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactonă) și a candesartanului nu este recomandată și trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

Atenționări generale

La pacienții al căror tonus vascular și a căror funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală subiacentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care afectează acest sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie și rareori, cu insuficiență renală acută. Posibilitatea de apariție a unor efecte similare nu poate fi exclusă în cazul ARAII. Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

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

Sarcina

Tratamentul cu ARAII nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să fie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când este diagnosticată o sarcină, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

La paciente, după prima menstruație, posibilitatea apariției unei sarcini trebuie evaluată în mod regulat. Trebuie să se ofere informații adecvate și/sau să se ia măsuri corespunzătoare pentru a preveni riscul de expunere în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Excipienți

Casaro conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Compușii care au fost investigați în studiile clinice de farmacocinetică includ: hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, contraceptivele orale (de exemplu, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina și enalaprilul. Nu au fost identificate interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic cu aceste medicamente.

Utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau alte medicamente (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea concentrațiilor serice ale potasiului. Monitorizarea potasiului trebuie efectuată, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice de litiu și ale toxicității în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA. Un efect similar poate să apară în cazul administrării ARAII. Utilizarea candesartanului cu litiu nu este recomandată. Dacă această asocieri se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de litiu.

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

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de ARAII și de AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați în mod corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, ulterior, periodic.

Datele provenite din studii clinice au arătat că dubla blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a antagoniștilor receptorilor de angiotensină II sau a aliskirenelui este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și alterarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen după expunerea la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul asociat utilizării ARAII, riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerat esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să fie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când este diagnosticată o sarcină, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină determină fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea oaselor craniului) și toxicitate la nou-născut (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

În cazul în care expunerea la ARAII a avut loc începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă examinarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au luat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea candesartanului în timpul alăptării, Casaro nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui prematur.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că ocazional pot să apară amețeli sau oboseală în timpul tratamentului cu Casaro.

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 prezentat nicio corelație cu doza sau cu vârsta. Întreruperile tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse au fost similare în cazul administrării de candesartan cilexetil (3,1%) și în cazul administrării de 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 candesartanului cilexetil cu cel puțin 1% mai mare decât incidența observată în cazul placebo. Conform acestei definiții, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost amețeli/vertij, cefalee și infecții respiratorii.

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

Frecvențele utilizate în tabelele de la 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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții respiratorii
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4)

Investigații diagnostice

În general, nu au existat influențe importante din punct de vedere clinic ale administrării candesartanului asupra rezultatelor testelor de laborator efectuate de rutină. Ca și în cazul altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, au fost observate mici scăderi ale valorilor hemoglobinei. De obicei, 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 concentrațiilor serice de potasiu și creatinină.

Copii și adolescenți

Siguranța candesartanului cilexetil a fost monitorizată la 255 copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani, într-un studiu clinic privind eficacitatea clinică, cu durata de 4 săptămâni și într-un studiu deschis de 1 an (vezi pct. 5.1). În aproape toate clasificările diferite pe aparate, sisteme și organe, frecvența evenimentelor adverse la copii este încadrată în intervalul „frecvente”/ „mai puțin frecvente”. Deși natura și severitatea evenimentelor adverse sunt similare cu

cele de la adulți (vezi tabelul de mai sus), frecvența tuturor evenimentelor adverse este mai mare la copii și adolescenți, în special:

Cefaleea, amețelile și infecțiile tractului respirator superior sunt „foarte frecvente” la copii și „frecvente” la adulți.

Tusea este „foarte frecventă” la copii și „foarte rară” la adulți.

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt „frecvente” la copii și „foarte rare” la adulți.

Hiperkaliemia, hiponatremia și anomaliiile funcției hepatice sunt „mai puțin frecvente” la copii și „foarte rare” la adulți.

Aritmia sinusală, rinofaringita, febra sunt „frecvente” și durerea orofaringiană este „foarte frecventă” la copii, dar niciuna dintre ele nu au fost raportate la adulți. Totuși, acestea sunt afecțiuni ale copilăriei răspândite și temporare.

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

Tratamentul insuficienței cardiace

Profilul reacțiilor adverse al candesartanului la pacienții adulți 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 candesartan în doze de până la 32 mg (n = 3803) cu placebo (n = 3796), 21% dintre pacienții grupului tratat cu candesartan cilexetil și 16,1% dintre pacienții grupului cărui i s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost hiperpotasemia, hipotensiunea arterială și insuficiența renală.

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

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperkaliemie
	Foarte rare	Hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte rare	Amețeli, cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4)

Investigații diagnostice

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională 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, este posibil ca principalele manifestări ale supradozajului să fie hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile. În cazurile individuale de supradozaj raportate (până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului adult a fost lipsită de evenimente.

Abordare terapeutică

Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, trebuie instituit tratament simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie să fie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate. Dacă această măsură nu este suficientă, volumul plasmatic trebuie crescut prin administrarea prin perfuzare, de exemplu, a unei soluții saline izotonice. Dacă măsurile menționate mai sus nu sunt suficiente, se pot administra medicamente simpatomimetice. Candesartanul nu este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARA), codul ATC: C09CA06

Mecanism de acțiune

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și joacă un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, a insuficienței cardiace și a altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, este implicată în patogeniza hipertrofiei și a leziunilor organelor țintă. Efectele fiziologice majore ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea secreției de aldosteron, reglarea homeostaziei apei și a sodiului și stimularea creșterii celulare sunt mediate de către receptorii de tip 1 (AT₁).

Efecte farmacodinamice

Candesartan cilexetil este un promedicament destinat administrării orale. Acesta este metabolizat rapid la metabolitul său activ, candesartan, prin hidroliză esterică în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartanul este un ARAII selectiv al receptorilor AT₁, de care se leagă puternic și de la nivelul cărora disociază lent. Nu are activitate agonistă.

Candesartanul nu inhibă ECA, care metabolizează angiotensina I la angiotensină II și degradează bradikinină. Nu s-a constatat existența unor efecte asupra ECA și nici a potențării bradikininei sau a substanței P.

În studiile clinice controlate, în care s-a comparat candesartanul cu inhibitorii ai ECA, incidența tusei a fost mai scăzută la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se

leagă și nu blochează alți receptori hormonali sau canale ionice cunoscute ca fiind importante în reglarea activității cardiovasculare. Blocarea receptorilor angiotensinei II (AT₁) determină creșteri dependente de doză ale concentrațiilor plasmatice de renină, angiotensină I și angiotensină II și o scădere a concentrației plasmatice de aldosteron.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiune arterială

În cazul hipertensiunii arteriale, candesartanul determină o reducere de lungă durată, dependentă de doză, a tensiunii arteriale. Acțiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenței periferice sistemice, fără creșterea reflexă a ritmului cardiac. Nu există nicio dovadă de hipotensiune arterială severă sau exagerată după prima doză sau de efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, debutul efectului antihipertensiv se produce, în general, în decurs de 2 ore. În cazul tratamentului continuu, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale, indiferent de doză, este obținut, în general, în decurs de 4 săptămâni și se menține în timpul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adițional mediu determinat de o creștere a dozei de la 16 mg la 32 mg, în priză unică zilnică, a fost mic. Ținând cont de variabilitatea interindividuală, la unii pacienți poate fi așteptat un efect peste medie. Candesartanul cilexetil administrat o dată pe zi produce o reducere eficace și lentă a tensiunii arteriale pe parcursul a 24 de ore, cu o diferență mică între efectele maxime și minime în timpul intervalului dintre administrări. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și a losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orb, la care au participat în total 1268 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 de candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și de 10/8,7 mmHg în cazul administrării de losartan potasic 100 mg o dată pe zi (diferență de reducere a tensiunii arteriale de 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Când candesartanul cilexetil este administrat concomitent cu hidroclorotiazida, efectele de reducere a tensiunii arteriale sunt aditive. O creștere a efectului antihipertensiv este de asemenea observată când candesartanul cilexetil este asociat cu amlodipina sau felodipina.

Medicamentele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron au un efect antihipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră (în general, o populație cu cantitate scăzută de renină) comparativ cu pacienții de alte rase. Acesta este și cazul candesartanului. Într-un studiu clinic deschis efectuat la 5156 pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții de rasă neagră decât la pacienții de alte rase (14,4/10,3 mmHg față de 19/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartanul crește fluxul sanguin renal și fie nu are nici un efect, fie crește rata de filtrare glomerulară, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt reduse. Într-un studiu clinic cu durata de 3 luni efectuat la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a redus excreția urinară de albumină (valoare medie a raportului albumină/creatinină de 30%, [Î 95% 15-42%]). În prezent, nu există date referitoare la efectul candesartanului asupra progresiei nefropatiei diabetice.

Efectele candesartanului cilexetil în doze cuprinse între 8-16 mg (doză medie 12 mg), administrat o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat care a inclus 4937 pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani, dintre care 21% cu vârsta de 80 ani și peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, urmăriți pe o perioadă medie de 3,7 ani (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly/Studiu privind cogniția și prognosticul la vârstnici). Pacienții au primit candesartan cilexetil sau placebo, l-a care s-a adăugat un alt tratament antihipertensiv, în funcție de necesități. Tensiunea arterială a fost redusă de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul tratat cu candesartan și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare, evenimentele cardiovasculare majore (mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral non-fatal și infarct miocardic non-fatal). Au existat 26,7 evenimente la 1000 pacienți-ani în

grupul tratat cu candesartan față de 30 evenimente la 1000 pacienți-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, Î 95% 0,75-1,06, p=0,19).

Administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui antagonist al receptorilor angiotensinei II a fost investigată în 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 și în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei diabetice efectuată în cadrul Departamentului pentru veterani)).

Studiul ONTARGET a fost realizat la pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară sau boală cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2 asociat cu dovezi ale leziunilor organelor țintă. Studiul VA NEPHRON-D a fost realizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra evoluției afecțiunilor renale și/sau cardiovasculare și asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, insuficiență renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt de asemenea relevante și în cazul altor inhibitori ai ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.

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

Studiul 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, utilizând criteriile finale de evaluare cardiovasculare și renale) a fost conceput pentru a testa beneficiul adăugării aliskirenului la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un antagonist al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală renală cronică sau cu boală cardiovasculară sau cu ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a reacțiilor adverse. Atât decesul de origine cardiovasculară, cât și accidentele vasculare cerebrale au fost mai frecvente din punct de vedere numeric în grupul tratat cu aliskiren decât în grupul tratat cu placebo; iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în grupul tratat cu aliskiren decât în grupul tratat cu placebo.

Copii și adolescenți – hipertensiune arterială

Efectele antihipertensive ale candesartanului au fost evaluate 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, cu doze variate.

În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani, 93 de pacienți, dintre care 74% aveau o afecțiune renală, au fost randomizați pentru a primi o suspensie orală de candesartan cilexetil în doze de 0,05, 0,2 sau 0,4 mg/kg, o dată pe zi. Principala metodă de analiză a fost măsurarea variației tensiunii arteriale sistolice (TAS) în funcție de doză. TAS și tensiunea arterială diastolică (TAD) au scăzut cu 6/5,2 până la valori de 12/11,1 mmHg față de valoarea inițială, la cele trei doze diferite de candesartan cilexetil. Cu toate acestea, deoarece nu a existat un grup placebo, amploarea reală a efectului antihipertensiv rămâne incertă, ceea ce face dificilă o evaluare concludentă a raportului beneficiu-risc la această grupă de vârstă.

În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani, 240 pacienți au fost randomizați pentru a primi fie placebo, fie o doză mică, medie sau mare de candesartan cilexetil într-un raport de 1: 2: 2: 2. Pentru copiii cu greutatea <50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 2, 8 sau 16 mg, o dată pe zi. Pentru copiii și adolescenții cu greutatea >50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 4, 16 sau 32 mg, o dată pe zi.

Candesartanul, în doze combinate, a redus TAS în clinostatism cu 10,2 mmHg (p<0,0001) și TAD în clinostatism (p=0,0029) cu 6,6 mmHg față de valorile inițiale. În grupul placebo, a existat, de asemenea,

o reducere de 3,7 mmHG a TAS în clinostatism ($p=0,0074$) și de 1,8 mmHg a TAD în clinostatism ($p=0,0992$) față de valorile inițiale. În pofida efectului placebo mare, efectele tuturor dozelor individuale de candesartan (și a tuturor dozele combinate) au fost semnificativ superioare placebo. Răspunsul maxim în ceea ce privește reducerea tensiunii arteriale la copiii cu greutatea sub și peste 50 kg a fost obținut la doze de 8 mg și, respectiv, 16 mg, iar efectul a atins un platou după acest prag.

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

Insuficiență cardiacă

Tratamentul cu candesartan cilexetil reduce mortalitatea, reduce spitalizarea din cauza 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/Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

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

În studiul CHARM-Alternative, criteriul final de evaluare compozit, format din mortalitatea cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC, a fost redus semnificativ în cazul administrării de candesartan comparativ cu placebo, risc relativ (RR) 0,77 (ÎI 95% : 0,67-0,89, $p<0,001$). Acest lucru corespunde unei reduceri a riscului relativ de 23%. 33% dintre pacienții cărora li s-a administrat candesartan (ÎI 95% : 30,1-36) și 40% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (ÎI 95% : 37-43,1) au întrunit acest criteriu de evaluare, diferența absolută fiind de 7% (ÎI 95% : 11,2-2,8). Paisprezece pacienți au trebuit să fie tratați pe durata studiului pentru a evita apariția unui deces de origine cardiovasculară sau a unei spitalizări pentru tratamentul insuficienței cardiace. Criteriul final de evaluare compozit, format din mortalitatea din toate cauzele sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, redus semnificativ în cazul administrării candesartanului, RR 0,80 (ÎI 95% : 0,70-0,92, $p=0,001$). 36,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat candesartan (ÎI 95% : 33,7-39,7) și 42,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (ÎI 95% : 39,6-45,8) au întrunit acest criteriu, diferența absolută fiind de 6% (ÎI 95% : 10,3-1,8). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare compozit, adică mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea pentru ICC), au contribuit la evidențierea efectelor favorabile ale candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la îmbunătățirea clasei funcționale NYHA ($p=0,008$).

În studiul CHARM-Added, criteriul final de evaluare compozit, format din mortalitatea cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC, a fost redus semnificativ în cazul administrării candesartanului comparativ cu placebo, RR 0,85 (ÎI 95% : 0,75-0,96, $p=0,011$). Acest lucru corespunde unei reduceri a riscului relativ de 15%. 37,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat candesartan (ÎI 95% : 35,2-40,6) și 42,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (ÎI 95% : 39,6-45,1) au întrunit acest criteriu de evaluare, diferența absolută fiind de 4,4% (ÎI 95% : 8,2-0,6). Douăzeci și trei de pacienți au trebuit să fie tratați pe durata studiului pentru a evita apariția unui deces de origine cardiovasculară sau a unei spitalizări pentru tratamentul insuficienței cardiace. Criteriul final de evaluare compozit, format din mortalitatea din toate cauzele sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, redus semnificativ în cazul administrării de candesartan, RR 0,87

(Î 95%: 0,78-0,98, p=0,021). 42,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat candesartan (Î 95%: 39,5-45) și 46,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (Î 95% CI: 43,4-48,9) au întrunit acest criteriu, diferența absolută fiind de 3,9% (Î 95%: 7,8-0,1). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare compozit, mortalitatea și morbiditatea, au contribuit la efectele favorabile ale candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la îmbunătățirea clasei funcționale NYHA (p=0,020).

În studiul CHARM-Preserved nu s-a obținut nicio reducere semnificativă statistic a criteriului final de evaluare compozit, format din mortalitatea 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 atunci când a fost analizată separat în fiecare dintre cele trei studii CHARM. Cu toate acestea, mortalitatea din toate cauzele a fost, de asemenea, evaluată în cazul populațiilor reunite: în cazul CHARM-Alternative și CHARM-Added, RR 0,88 (Î 95%: 0,79-0,98, p=0,018) și în cazul tuturor celor trei studii, RR 0,91 (Î 95%: 0,83-1,00, p=0,055).

Efectele benefice ale candesartanului au fost consistente, indiferent de vârstă, sex și medicația concomitentă. Candesartanul a fost, de asemenea, eficient la pacienții care administrau concomitent beta-blocante și inhibitori ai ECA, iar efectul benefic a fost obținut, indiferent dacă pacienții au luat sau nu doza țintă de inhibitori ai ECA recomandată de ghidurile de tratament.

La pacienții cu ICC și deteriorare a funcției sistolice a ventriculului stâng (fracție de ejeție ventriculară stângă, FEVS \leq 40%), candesartanul scade rezistența vasculară sistemică și presiunea capilară pulmonară, crește activitatea reninei plasmatice și concentrația angiotensinei II și scade nivelurile de aldosteron.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală, candesartanul cilexetil este transformat în substanța activă, candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după administrarea unei soluții orale de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a formulării sub formă de comprimate comparată cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu variații foarte mici. Biodisponibilitatea absolută estimată a formulării sub formă de comprimate este astfel de 14%. Biodisponibilitatea candesartanului nu este influențată de aportul alimentar.

Concentrația plasmatică maximă medie (C_{max}) este atinsă la 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Aria de sub curba concentrației plasmatice de candesartan în funcție de timp (ASC) nu este influențată în mod semnificativ de consumul de alimente.

Distribuție

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

Metabolizare și eliminare

Candesartanul este eliminat în principal sub formă nemodificată pe cale urinară și biliară și numai într-o mică măsură este eliminat prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile de interacțiune disponibile nu indică niciun efect asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu se anticipează apariția de interacțiuni *in vivo* cu medicamente al căror metabolism este dependent 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, iar clearance-ul renal este de aproximativ 0,19 ml/min/kg. Eliminarea renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă. În urma administrării pe cale orală a unei

doze de candesartan cilexetil marcat cu ^{14}C , aproximativ 26% din doză este excretată 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 formă de metabolit inactiv.

Linearitate/non-linearitate

Concentrațiile serice de candesartan cresc liniar odată cu creșterea dozelor în intervalul dozelor terapeutice.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

Nu au fost observate diferențe legate de sex în farmacocinetica candesartanului.

Vârstnici

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 în ceea ce privește tensiunea arterială și incidența evenimentelor adverse sunt similare după o doză de Casaro administrată la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, C_{\max} și ASC ale candesartanului au crescut pe durata administrării de doze repetate cu aproximativ 50% și, respectiv 70%, dar valorile timpului de înjumătățire ($t_{1/2}$) nu au suferit modificări, comparativ cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, și respectiv, 110%. $t_{1/2}$ prin eliminare al candesartanului a fost aproximativ dublu la pacienții cu insuficiență renală severă. Valoarea ASC a candesartanului observată la pacienții cărora li se efectuează hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

În două studii, ambele incluzând pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, a existat o creștere a valorii medii a ASC a candesartanului 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 candesartanului au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani și între 6 ani și <17 ani în două studii de farmacocinetică cu doză unică.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani, 10 copii cu greutatea între 10 și <25 kg au primit o doză unică de 0,2 mg/kg sub formă de suspensie orală. Nu s-a constatat nicio corelație pentru C_{\max} și ASC cu vârsta sau greutatea. Nu au fost colectate date referitoare la clearance; prin urmare, posibilitatea unei corelații între clearance și greutate/vârstă la această grupă de pacienți este necunoscută.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani, 22 copii au primit o doză unică de 16 mg sub formă de comprimat. Nu s-a constatat nicio 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 unei corelații între clearance și greutate/vârstă la această grupă de pacienți este necunoscută.

Copiii cu vârsta >6 ani au avut o expunere similară cu cea a adulților la aceeași doză.

Farmacocinetica candesartanului cilexetil nu a fost evaluată la pacienții pediatrici cu vârsta <1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a existat nicio dovadă de toxicitate sistemică sau a organelor țintă anormală la dozele relevante din punct de vedere clinic. În studiile preclinice de siguranță, candesartanul a avut efecte asupra

rinichilor și asupra parametrilor eritrocitari în cazul administrării de doze mari la șoarece, șobolan, câine și maimuță. Candesartanul a determinat o scădere a valorilor parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofili; concentrații plasmatiche crescute de uree și creatinină) induse de candesartan pot să fie secundare efectului hipotensiv care determină alterarea perfuziei renale.

Mai mult decât atât, 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 nu pare a avea vreo relevanță.

În studiile preclinice efectuate la șobolani nou-născuți și tineri cu tensiunea arterială normală, candesartanul a determinat o scădere a greutateii corporale și a greutateii inimii. Ca și la animalele 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 de 12 până la 78 de ori mai mare decât nivelurile constatate 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 până la 54 ori mai mare decât cele constatate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și <17 ani cărora li s-a administrat candesartan cilexetil în doză de 16 mg. Deoarece în cadrul acestor studii nu a fost identificată nicio doză fără efect observat, marja de siguranță pentru efectele asupra greutateii inimii și relevanța clinică a acestor constatări sunt necunoscute.

A fost observată fetotoxicitate în ultimul trimestru al sarcinii (vezi pct. 4.6).

Datele din testele de mutagenicitate *in vitro* și *in vivo* indică faptul că, în condiții de utilizare clinică, candesartanul nu va exercita activitate mutagenă sau clastogenă.

Nu a existat nicio dovadă de carcinogenicitate.

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 să afecteze dezvoltarea normală a rinichilor. Prin urmare, copiilor cu vârsta mai mică de 1 an nu trebuie să li se administreze Casaro (vezi pct. 4.3).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Hipromeloză 2910
Stearat de calciu
Oxid roșu de fier (E 172)
Hidroxipropilceluloză
Edetat disodic
Celuloză microcristalină uscată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister din OPA-Al-PVC/Al sau PVC-PVdC/Al.

Mărimi de ambalaj: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90 și 98 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

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Casaro 8 mg: 14590/2022/01-16
Casaro 16 mg: 14591/2022/01-16
Casaro 32 mg: 14592/2022/01-16

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024