

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Candesartan Sandoz 16 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 139,136 mg și până la 0,006 mg (0,0003 mmol) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

16 mg comprimate:

Comprimate rotunde, biconvexe, roz, marcate cu 16 pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Candesartan Sandoz este indicat pentru:

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți,
- Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.
- Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și insuficiență ventriculară sistolică stângă (fracția de ejeție ventriculară stângă $\leq 40\%$) atunci când tratamentul cu inhibitori ECA nu este tolerat sau ca adjuvant la tratamentul cu inhibitori ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda tratamentului optim, atunci când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze în hipertensiunea arterială

Doza inițială recomandată și doza obișnuită de întreținere este de 8 mg Candesartan Sandoz o dată pe zi. Majoritatea efectelor antihipertensive se obțin în 4 săptămâni. La unii pacienți a căror tensiune arterială nu este suficient controlată, doza poate fi crescută la 16 mg o dată pe zi, până la maximum 32 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie ajustat în conformitate cu răspunsul terapeutic al tensiunii arteriale. Candesartan Sandoz poate fi administrat și cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Adăugarea de hidroclorotiazidă a demonstrat că are un efect antihipertensiv aditiv cu doze variate de Candesartan Sandoz.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale recomandate la pacienții vârstnici.

Pacienți cu hipovolemie intravasculară

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 4 mg, o dată pe zi. Se poate ajusta doza conform răspunsului terapeutic. Candesartan Sandoz este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau coleastăz (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 cei de altă rasă. În consecință, poate fi mai frecvent necesară creșterea treptată a dozei de Candesartan Sandoz și asocierea altor terapii pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de altă rasă (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

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

Doza inițială recomandată este 4 mg o dată pe zi.

- Pentru pacienții cu greutatea $< 50 \text{ kg}$: La pacienții cu tensiunea arterială insuficient controlată, doza poate fi crescută la maxim 8 mg o dată pe zi.
- Pentru pacienții cu greutatea $\geq 50 \text{ mg}$: La pacienții cu tensiunea arterială insuficient controlată, doza poate fi crescută la 8 mg o dată pe zi și ulterior, dacă este necesar, la 16 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1).

Dozele care depășesc 32 mg nu au fost studiate la copii și adolescenți.

În majoritatea cazurilor, efectul hipertensiv este obținut în 4 săptămâni.

Pentru copii cu hipovolemie (de exemplu pacienții tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență a funcției renale), tratamentul cu Candesartan Sandoz trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică decât doza inițială generală prevăzută mai sus (vezi pct. 4.4).

Administrarea de candesartan la copii cu rata de filtrare glomerulară sub $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții aparținând rasei negre comparativ cu pacienții aparținând altor rase (vezi pct. 5.1).

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani

- Siguranța și eficacitatea la copiii 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 o recomandare cu privire la doze.
- Candesartan Sandoz este contraindicat copiilor cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 4.3).

Doze în insuficiența cardiacă

Doza inițială recomandată de Candesartan Sandoz este de 4 mg o dată pe zi. Creșterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei țintă de 32 mg, o dată pe zi (doza maximă) sau a celei mai mari

doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni (vezi pct. 4.4). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să cuprindă întotdeauna evaluarea funcției renale, inclusiv monitorizarea nivelului seric al creatininei și potasiului. Candesartan Sandoz poate fi administrat cu alte medicamente pentru tratamentul insuficienței cardiace, inclusiv inhibitori ai ECA, beta-blocante, diuretice și digitale sau combinații ale acestora. Candesartan Sandoz poate fi administrat concomitent cu un inhibitor al ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda tratamentului standard optim, atunci când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați. Nu se recomandă asocierea unui inhibitor ECA, a unui diuretic care economisește potasiul și Candesartan Sandoz, aceasta trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Grupuri 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

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Candesartan Sandoz în tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace la copii cu vârsta de până la 18 ani. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Candesartan Sandoz se administrează o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Similar altor medicamente inhibitoare ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot anticipa modificări la nivelul funcției renale la pacienții predispuși, tratați cu Candesartan Sandoz.

Când Candesartan Sandoz este utilizat 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 ($\text{Cl}_{\text{creatininei}} < 15 \text{ ml/min}$). La acești pacienți doza de Candesartan Sandoz trebuie crescută treptat cu precauție, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluarea periodică a funcției renale, în special la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste și la pacienții cu insuficiență renală.

Pe parcursul creșterii dozei de Candesartan Sandoz, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de potasiu și creatinină. Studiile clinice privind insuficiența cardiacă nu au inclus pacienți cu concentrația de creatinină serică $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Tratament concomitent cu un inhibitor ECA în insuficiența cardiacă

Atunci când Candesartan Sandoz este utilizat în asociere cu un inhibitor ECA poate crește riscul apariției reacțiilor adverse, în special a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și a funcției renale scăzute (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi pct. 4.8). De asemenea, nu este recomandată asocierea dintre un inhibitor al ECA, antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și candesartan.

Utilizarea acestei asocieri trebuie efectuată sub supravegherea medicului specialist și trebuie monitorizate frecvent și cu atenție funcția renală, electroliții plasmatici și tensiunea arterială.

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

Blocaj dublu a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Există dovezi cu privire la faptul că utilizarea de inhibitori ai ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scade funcția renală (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, blocajul dual prin asocierea de inhibitori ai ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă tratamentul blocajului dual este considerat absolut necesar, acesta trebuie efectuat sub supravegherea unui medic specialist și prin monitorizarea atentă a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină II nu trebuie utilizați concomitent în cazul pacienților cu nefropatie diabetică.

Hemodializa

În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi deosebit de sensibilă la blocarea receptorului AT1, ca un rezultat al scăderii volumului plasmatic și al activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De aceea, la pacienții cărora li se efectuează hemodializă, doza de Candesartan Sandoz trebuie crescută treptat cu atenție conform rezultatelor monitorizării stricte a tensiunii arteriale.

Stenoză de arteră renală

Medicamentele care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA II), pot crește concentrația sanguină a uremiei și creatininemiei, la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră pe rinichi unic.

Transplant renal

Există experiență clinică limitată referitoare la administrarea Candesartan Sandoz la pacienții cărora li s-a efectuat recent transplant renal.

Hipotensiune arterială

La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate să apară hipotensiunea arterială, pe parcursul tratamentului cu Candesartan Sandoz. Poate, de asemenea, să apară la pacienții hipertensivi cu hipovolemie intravasculară, cum ar fi cei care utilizează doze mari de diuretice. Începerea tratamentului trebuie făcută cu precauție și trebuie corectată hipovolemia.

Anestezia și intervenția chirurgicală

La pacienții tratați cu antagoniști de receptori ai angiotensinei II hipotensiunea arterială poate să apară în timpul anesteziei și a intervenției chirurgicale, datorită blocării sistemului renină-angiotensină. În cazuri foarte rare, hipotensiunea arterială poate fi severă astfel încât poate fi necesară utilizarea soluțiilor cu administrare intravenoasă și/sau a medicamentelor vasopresoare.

Stenoză a valvei aortice și mitrale (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Similar altor vasodilatatoare, este indicată atenție la pacienții care prezintă stenoză valvulară aortică și mitrală semnificativă hemodinamic sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor prezenta, în general, răspuns terapeutic la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De aceea, utilizarea de Candesartan Sandoz nu este recomandată la această populație.

Hiperkaliemie

Utilizarea concomitentă a Candesartan Sandoz cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot determina creșterea potasemiei (de exemplu: heparină, cotrimoxazol cunoscut de asemenea ca

trimetoprim/sulfametoxazol), poate duce la creșterea concentrației plasmatică a potasiului la pacienții hipertensivi. Trebuie avută în vedere monitorizarea nivelului seric de potasiu, dacă este cazul.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Candesartan Sandoz, poate să apară hiperkaliemia. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatică a potasiului. Nu se recomandă administrarea concomitentă a Candesartan Sandoz cu inhibitori ai ECA și diuretice care economisesc potasiul (ex. Spironolactona), aceasta trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

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 a arterei renale), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a 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 utilizării ARAII. Ca și în cazul utilizării oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cerebro-vasculară ischemică poate avea ca rezultat apariția unui infarct miocardic sau atac vascular cerebral.

Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi crescut de alte medicamente cu proprietăți hipotensive, prescrise în scop antihipertensiv sau pentru alte indicații.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II (AIIRAs) nu trebuie început în timpul sarcinii. Pacientele care planifică o sarcină trebuie să schimbe tratamentul cu unul antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit în timpul sarcinii, doar dacă tratamentul cu inhibitori AIIRAs nu este considerat esențial. Când este diagnosticată o sarcină, tratamentul cu inhibitori AIIRAs trebuie întrerupt imediat și dacă se poate, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

La pacientele aflate în perioada de post-menarhă trebuie evaluată în mod regulat posibilitatea de apariție a unei sarcini. Pentru a preveni riscul unei expuneri în timpul sarcinii trebuie furnizate informații și/sau inițiate acțiuni coresponsabile (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Utilizarea la copii și adolescenți, inclusiv pacienți cu insuficiență renală

Administrarea de candesartan la copii cu rata de filtrare glomerulară sub 30 ml/min/1,73 m² nu a fost studiată (vezi pct. 4.2).

Pentru copiii cu hipovolemie intravasculară (de exemplu pacienți tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență renală), tratamentul cu Candesartan Sandoz trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (vezi pct. 4.2). **Atenționări speciale privind excipienții**

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, suplimentelor care conțin potasiu, substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente (de exemplu: heparină) poate duce

la creșterea concentrației plasmatice a potasiului. Trebuie avută în vedere monitorizarea nivelului seric de potasiu, dacă este cazul (vezi pct. 4.4).

Dubla blocadă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu ARAII, inhibitori ai ECA sau aliskiren
Datele din studiile clinice au arătat că blocajul dual al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea concomitentă de inhibitori ai ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren este asociat cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, precum hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcție renală scăzută (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea în monoterapie a unui medicament cu acțiune asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și toxicitate asociată acestora. Un efect similar poate să apară în cazul utilizării concomitente a ARAII. Nu se recomandă utilizarea candesartanului cu litiu. Dacă este necesară administrarea acestei combinații se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Atunci când ARAII sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (de exemplu, inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și AINS nonselective), poate apărea diminuarea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă a ARAII și AINS poate duce la un risc crescut pentru deteriorarea funcției renale, inclusiv la posibila apariție a insuficienței renale acute și o creștere a potasemiei, mai ales la pacienții cu funcție renală preexistentă deficitară. Această asociere trebuie administrată cu precauție, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați în mod corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului asociat și periodic după aceea.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunea au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II este contraindicată în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Evidențele epidemiologice privind riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu sunt concludente; totuși, un risc scăzut nu poate fi exclus. În timp ce nu există date epidemiologice controlate privind riscul antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI), poate exista risc similar la această clasă de medicamente. Dacă nu este considerată esențială continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, pacientele care planifică să aibă o sarcină trebuie să utilizeze un tratament alternativ, cu profil stabilit de siguranță pentru perioada sarcinii. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu ARAII trebuie întrerupt imediat și dacă este posibil, trebuie început un alt tratament alternativ.

Expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină determină fetotoxicitate la om (scade funcția renală, oligohidramnios, retard de osificare a craniului) și toxicitate neo-natală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII apare în timpul trimestrului al doilea de sarcină, se recomandă examinarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au utilizat ARAII trebuie observați cu atenție pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații referitoare la utilizarea Candesartan Sandoz în timpul alăptării, Candesartan Sandoz nu se recomandă și sunt indicate tratamente alternative cu profil de siguranță, mai ales în cazul în care este vorba de un nou-născut sau de un prematur.

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

Nu s-a studiat efectul candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie să aibă în vedere că în timpul tratamentului cu Candesartan Sandoz pot să apară ocazional reacții adverse cum ar fi amețeli și astenie.

4.8 Reacții adverse

Tratament pentru hipertensiunea arterială

În studiile clinice controlate reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Incidența generală a evenimentelor adverse nu a putut fi asociată cu doza sau vârsta pacienților. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost similară pentru candesartan cilexetil (3,1%) și în cazul administrării placebo (3,2%).

Dintr-o analiză centralizată a datelor obținute în studiile clinice la pacienți hipertensivi, reacțiile adverse cu candesartan cilexetil au fost definite pe baza incidenței acestor reacții adverse în urma tratamentului cu candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai ridicată comparativ cu placebo. Pe baza acestei definiții, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost amețeli/vertij, cefalee și infecții respiratorii.

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață.

Frecvențele utilizate în tabel sunt:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Aparate, 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	Amețeli/vertij, cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
	Frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creșterea valorilor enzimelor hepatice, anomalii ale funcției hepatice sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dureri ale spatelui, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții cu predispoziție (vezi pct. 4.4).

Investigații de laborator

În general, nu a existat o influență clinică importantă a candesartan cilexetil asupra investigațiilor de laborator de rutină. La fel ca în cazul altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, au fost observate mici scăderi ale nivelului hemoglobinei. În mod uzual, nu este necesară monitorizarea testelor de laborator în cazul pacienților care primesc Candesaratan Sandoz. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea periodică a nivelului seric de potasiu și creatinină la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Într-un studiu privind eficacitatea clinică cu durata de 4 săptămâni și într-un studiu deschis cu durata de 1 an a fost monitorizată siguranța candesartanului la 255 copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani (vezi pct. 5.1). Frecvența evenimentelor adverse la copii a fost inclusă în categoria frecvente/mai puțin frecvente, la majoritatea clasificărilor pe aparate, sisteme și organe. În timp ce natura și severitatea evenimentelor adverse sunt similare celor prevăzute la adulți (vezi tabelul de mai sus), frecvența tuturor evenimentelor adverse este mai mare la copii și adolescenți, în special pentru:

- Cefalee, amețeli și infecții ale tractului respirator superior, sunt foarte frecvente ($\geq 1/10$) la copii și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la adulți.
- Tusea este foarte frecventă ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la copii și foarte rară ($< 1/10000$) la adulți.
- Erupțiile cutanate tranzitorii sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la copii și foarte rare ($< 1/10000$) la adulți.
- Hiperkaliemia, hiponatremia și tulburări ale funcției hepatice sunt mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la copii și foarte rare ($< 1/10000$) la adulți.
- Aritmie sinusală, rinofaringită, pirexie sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și durerea orofaringiană este foarte frecventă ($\geq 1/10$) la copii; dar niciuna dintre reacții nu este raportată la adulți. Cu toate acestea, acestea sunt afecțiuni temporare și frecvente în copilărie.

Profilul de siguranță general pentru candesartan la copii și adolescenți nu diferă semnificativ de cel prevăzut la adulți.

Tratament în insuficiența cardiacă

Profilul evenimentelor adverse observate în cazul administrării de candesartan cilexetil la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost în concordanță cu profilul farmacologic al medicamentului și cu starea de sănătate a pacienților. În cadrul programului clinic CHARM, comparând candesartan cilexetil în doze de până la 32 mg (n = 3,803) cu placebo (n = 3,796), 21% din grupul tratat cu candesartan cilexetil și 16,1% din grupul placebo au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost hiperpotasemia, hipotensiunea și insuficiența renală. Aceste evenimente au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta de peste 70 de ani, diabetici sau subiecți care au primit alte medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în particular inhibitori ECA și/sau spironolactona.

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența 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	Amețeli, cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață

	Frecvență necunoscută	Diaree
Tulburări hepato-biliare	Foarte rare	Creșterea valorilor enzimelor hepatice, anormalii ale funcției hepatice sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Edem angioneurotic, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dureri ale spatelui, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții cu predispoziție (vezi pct. 4.4).

Investigații de laborator

La pacienții tratați cu Candesartan Sandoz pentru insuficiență cardiacă, este frecventă hiperkaliemia și insuficiența renală. Se recomandă monitorizarea periodică a nivelului seric de potasiu și creatinină (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă 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 de ordin farmacologic, principalele manifestări ale supradozajului sunt cel mai probabil hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile. În raportările individuale ale unor cazuri de supradozaj (cu doze de până la 672 mg de candesartan cilexetil) ameliorarea stării pacienților s-a făcut fără evenimente deosebite.

Abordare terapeutică

În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratamentul simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie așezat în clinostatism cu picioarele plasate la un nivel situat deasupra corpului. Dacă această măsură nu este suficientă, trebuie mărit volumul plasmatic prin administrarea în perfuzie, de exemplu, a unei soluții saline izotone. Se pot administra medicamente simpatomimetice, dacă măsurile terapeutice prezentate mai sus nu sunt suficiente.

Candesartan cilexetil nu poate fi îndepărtat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți care acționează pe sistemul renină-angiotensină, antagoniști ai angiotensinei II, codul ATC: C09CA06

Mecanism de acțiune

Angiotensina II este principalul hormon activ al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol determinant în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, a insuficienței cardiace și a altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei de organ. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, precum vasoconstricția, sinteza aldosteronului, reglarea homeostaziei saline și lichidiene și stimularea proliferării celulare, sunt mediate prin intermediul receptorilor de tip 1 (AT₁).

Candesartan cilexetil este un pro-medicament adecvat pentru administrare orală. Este rapid transformat în metabolitul său activ farmacologic, candesartan, prin hidroliza esterului, în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartan este un ARAII, selectiv pentru receptorii AT₁ de care se leagă puternic și disociază cu dificultate de aceștia. Nu prezintă activitate agonistă.

Efecte farmacodinamice

Candesartan nu inhibă ECA, enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradichinina. Nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradichininei sau a substanței P. În studiile clinice controlate comparative privind candesartan cilexetil și inhibitorii ECA, incidența tusei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă și nu inhibă alți receptori hormonali sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară. Antagonismul receptorilor angiotensinei II (AT₁) în relație cu dozajul, rezultă din concentrațiile plasmatiche crescute de renină, concentrațiile angiotensinei I și angiotensinei II și din scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiune arterială

În tratamentul hipertensiunii arteriale, candesartan determină o scădere pe termen lung a tensiunii arteriale, dependentă de doză. Acțiunea antihipertensivă se datorează rezistenței sistemice periferice scăzute, fără creșterea ritmului cardiac. Nu există date privind apariția hipotensiunii arteriale semnificative sau exagerate la o primă doză de candesartan sau un efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei singure doze de candesartan cilexetil, efectul antihipertensiv survine în general în decurs de 2 ore. În timpul tratamentului continuu, scăderea tensiunii arteriale, indiferent de doză, se obține în general în decurs de patru săptămâni și se păstrează pe parcursul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, s-a constatat că efectul adițional mediu obținut în urma creșterii dozei de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi este scăzut. Luând în considerare variabilitatea inter-individuală, la unii pacienți se așteaptă mai mult decât efectul mediu. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi determină scăderea lentă și efectivă a tensiunii arteriale după 24 de ore, cu mici diferențe între efectul maxim și minim obținut pe durata intervalului dozării.

Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orbe, efectuate la 1268 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Scăderea tensiunii arteriale (sistolice/diastolică) a fost 13,1/10,5 mmHg în cazul administrării de candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și 10/8,7 mmHg la administrarea a 100 mg losartan potasiu o dată pe zi (diferențe în scăderea tensiunii arteriale 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Atunci când candesartan cilexetil este administrat concomitent cu hidroclorotiazida, efectul de scădere al tensiunii arteriale este aditiv. A fost observat, de asemenea, un efect antihipertensiv crescut la administrarea candesartan cilexetil în asociere cu amlodipină sau felodipină.

Medicamentele care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron au un efect hipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră (de obicei populație cu concentrație scăzută de renină) decât la pacienții de alte rase. Este și cazul candesartan. Într-un studiu clinic experimental deschis efectuat asupra unui număr de 5156 pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, pe durata tratamentului cu candesartan, reducerea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră a fost semnificativ mai mică decât la pacienții de altă rasă decât cea neagră (14,4/10,3 mmHg față de 19/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Candesartan crește fluxul sanguin renal și fie nu influențează, fie crește viteza de filtrare glomerulară, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt scăzute. Într-un studiu clinic de 3 luni efectuat asupra pacienților hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut eliminarea urinară a albuminei (raportul albumină/creatinină, în medie 30%, intervalul de încredere al concentrațiilor 15-42%). În prezent nu există date referitoare la efectul candesartanului asupra progresului la nefropatie diabetică.

Efectele administrării de candesartan cilexetil 8-16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardio-vasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat desfășurat pe o perioadă medie de 3,7 ani (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), efectuat asupra unui număr de 4937 pacienți vârstnici cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată (cu vârsta între 70-89 ani; 80% cu vârsta de 80 ani sau peste). Pacienții au primit candesartan cilexetil sau placebo împreună cu alte tratamente antihipertensive, administrate la nevoie. Tensiunea arterială a fost scăzută de la 166/90 la 145/80 mmHg în grupul tratat cu candesartan cilexetil și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență statistică semnificativă în primul punct terminal, în ceea ce privește evenimentele cardio-vasculare (mortalitatea cardio-vasculară, accidentele vasculare cerebrale non-fatale și infarctul miocardic non-fatal). În grupul tratat cu candesartan au existat 26,7 evenimente/1000 pacient-ani, față de 30 evenimente/1000 pacient-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, 95% ÎI 0,75-1,06, p = 0,19).

Blocada dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

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

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

Copii și adolescenți

Efectele antihipertensive ale candesartanului au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani și 6 până la 17 ani în două studii randomizate, multicentrice, dubu-orb cu durata de 4 săptămâni.

La copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani, 93 de pacienți dintre care 74% care aveau boală renală au fost randomizați pentru a primi 0,05, 0,2 sau 0,4 mg/kg candesartan cilexetil sub formă de suspensie, cu administrare orală, o dată pe zi.

Principala metodă de analiză a fost graficul de schimbare a tensiunii arteriale sistolice (TAS) în funcție de doză. TAS și tensiunea arterială diastolică (TAD) au scăzut de la 6/5,2 la 12/11,1 față de valorile inițiale în cadrul celor trei doze de candesartan cilexetil. Cu toate acestea, din moment ce nu a existat niciun grup placebo, amploarea reală a efectului tensiunii arteriale rămâne incertă, ceea ce face dificilă evaluarea certă a balanței beneficiu/risc la această grupă de vârstă.

La copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, 240 pacienți au fost randomizați pentru a primi fie placebo, fie candesartan cilexetil în doze mici, medii sau mari într-un raport de 1:2:2. Pentru copiii cu greutatea < 50 kg dozele de candesartan cilexetil au fost de 2, 8 sau 16 mg o dată pe zi. Pentru copiii cu greutatea > 50 kg dozele de candesartan cilexetil au fost de 4, 16 sau 32 mg o dată pe zi. Candesartan în doze cumulate a redus tensiunea arterială sistolică în clinostatism cu 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) și tensiunea arterială distolică în clinostatism ($p = 0,0029$) cu 6,6 mmHg comparativ cu valoarea inițială. De asemenea, în grupul placebo a avut loc o reducere de 3,7 mmHg a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism ($p = 0,0074$) și de 1,8 mmHg pentru tensiunea arterială distolică în clinostatism ($p = 0,0992$) comparativ cu valoarea inițială. În ciuda efectului placebo, toate dozele individuale de candesartan (și toate dozele cumulate) au fost semnificativ superioare celor de placebo. Răspunsul maxim în reducerea tensiunii arteriale la copiii cu greutatea corporală sub și peste 50 kg a fost atins la doze de 8 mg și respectiv 16 mg, iar efectul de platou la doze mai mari.

Dintre cei înrolați, 47% au fost pacienți de rasă neagră și 29% de sex feminin, vârsta medie +/- SD a fost de 12,9 +/- 2,6 ani. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani a existat o tendință pentru efectul redus asupra tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre comparativ cu pacienții aparținând altor rase.

Insuficiență cardiacă

Tratamentul cu candesartan cilexetil reduce mortalitatea, reduce spitalizarea din cauza insuficienței cardiace și îmbunătățește simptomele la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng, după cum demonstrează administrarea de candesartan pentru insuficiență cardiacă, în cadrul programului CHARM (Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

Acest program de studiu controlat placebo, dublu-orb, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (CHF), din clase funcționale NYHA de la II la IV, a cuprins trei studii separate: CHARM-Alternative ($n = 2,028$) la pacienți cu LVEF 40% netratați cu un inhibitor ECA din cauza intoleranței (în general din cauza tusei, 72%), CHARM-Added ($n = 2,548$) la pacienți cu LVEF $\leq 40\%$ și tratați cu un inhibitor ECA și CHARM-Preserved ($n = 3,023$) la pacienți cu LVEF $> 40\%$. Pacienții cu tratament pentru CHF standard au fost randomizați cu placebo și candesartan cilexetil (doze crescute 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, în general doza de 24 mg) și monitorizați pe o perioadă medie de 37,7 luni. După 6 luni de tratament, 63% dintre pacienții care încă mai primeau candesartan cilexetil (89%) au atins doza țintă de 32 mg.

În studiu

În CHARM-Alternative, criteriul principal final de evaluare a mortalității cardio-vasculare sau prima spitalizare CHF s-a redus semnificativ cu candesartan comparativ cu placebo raportul RR 0,77 (95% ÎI: 0,67-0,89, $p < 0,001$). Aceasta corespunde unei reduceri relative a riscului de 23%. 33% dintre pacienții tratați cu candesartan (95% ÎI: 30,1-30,6) și 40% dintre pacienții placebo (95% ÎI: 37,0-43,1) au prezentat acest rezultat, diferența absolută fiind de 7% (95% ÎI: 11,2-2,8). Un număr de 14 pacienți au necesitat tratament pe durata studiului, pentru a preveni decesul vreunui pacient datorat unui eveniment cardio-vascular sau spitalizarea pentru tratament în caz de insuficiență cardiacă. Criteriul principal final de evaluare al mortalității din toate cauzele sau prima spitalizare CHF s-a redus, de asemenea, semnificativ în urma tratamentului cu candesartan RR 0,80 (95% ÎI: 0,70-0,92, $p = 0,001$). 36,6% dintre pacienții tratați cu candesartan (95% ÎI: 33,7-39,7) și 42,7% dintre pacienții placebo (95% ÎI: 39,6-45,8) au prezentat acest rezultat, diferența absolută fiind de 6% (95% ÎI: 10,3-1,8).

Ambele componente ale acestui criteriu principal final de evaluare, mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea CHF) au contribuit la efectele favorabile exercitate de candesartan. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la îmbunătățirea clasei funcționale NYHA ($p = 0,008$).

În studiul CHARM-Adăugat, criteriul principal final de evaluare al mortalității cardio-vasculare sau prima spitalizare CHF s-a redus semnificativ cu candesartan comparativ cu placebo RR 0,85 (95% ÎI: 0,75-0,96, $p = 0,011$). Aceasta corespunde unei reduceri relative a riscului de 15%. 37,9% dintre pacienții tratați cu candesartan (95% ÎI: 35,2-40,6) și 42,3% dintre pacienții placebo (95% ÎI: 39,6-45,1) au prezentat acest rezultat, diferența absolută fiind de 4,4% (95% ÎI: 8,2-0,6).

Un număr de 23 pacienți au necesitat tratament pe durata studiului, pentru a preveni decesul vreunui pacient din cauza unui eveniment cardio-vascular sau spitalizarea pentru tratament în caz de insuficiență cardiacă. Criteriul principal final de evaluare a mortalității din toate cauzele sau prima spitalizare CHF s-a redus de asemenea semnificativ în urma tratamentului cu candesartan RR 0,87 (95% ÎI: 0,78-0,98, $p = 0,021$). 42,2% dintre pacienții tratați cu candesartan (95% ÎI: 39,5-45,0) și 46,1% dintre pacienții placebo (95% ÎI: 43,4-48,9) au prezentat acest rezultat, diferența absolută fiind de 3,9% (95% ÎI: 7,8-0,1). Ambele componente ale acestui punct terminal mixt, mortalitatea și morbiditatea, au contribuit la efectele favorabile exercitate de candesartan. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la îmbunătățirea clasei funcționale NYHA ($p = 0,020$).

În cadrul studiului CHARM-Preserved, nu s-a obținut nicio reducere statistică semnificativă a criteriului principal final de evaluare în ceea ce privește mortalitatea cardio-vasculară sau prima spitalizare (RR 0,89, 95% ÎI 0,77-1,03, $p = 0,118$).

Mortalitatea din toate cauzele nu a fost semnificativă statistic analizată separat, în niciunul din cele trei studii CHARM. Cu toate acestea, mortalitatea din toate cauzele a fost de asemenea evaluată la populația obișnuită, în studiul CHARM-Alternative și CHARM-Added (RR 0,88 (95% ÎI: 0,79-0,98, $p = 0,018$) și în toate cele trei studii HR 0,91 (95% CI: 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Efectele benefice ale candesartan au fost constante, indiferent de vârstă, sex și tratament concomitent. Tratamentul cu candesartan a fost, de asemenea, eficient la pacienții care utilizau în același timp atât beta-blocanți cât și inhibitori ECA și efectul benefic s-a obținut indiferent dacă pacienții au utilizat sau nu doza țintă de inhibitori ECA recomandată de ghidurile de tratament.

La pacienții cu CHF și funcție sistolică ventriculară stângă afectată (fracție de ejeție ventriculară stângă, LVEF $\leq 40\%$), tratamentul cu candesartan scade rezistența vasculară sistemică și presiunea capilară la nivel pulmonar, crește activitatea plasmatică a reninei și concentrația angiotensinei II și scade concentrațiile de aldosteron.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea orală, candesartan cilexetil este transformat în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a soluției orale de candesartan cilexetil este de aproximativ 40%. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor de candesartan comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. De aceea, biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatelor este de 14%. Concentrația maximă plasmatică (C_{max}) se atinge în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului. Concentrațiile plasmatice de candesartan cresc liniar cu creșterea dozelor în intervalul de dozaj. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex, în farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatice de candesartan în funcție de timp (ASC) nu este influențată în mod semnificativ de consumul de alimente. Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (mai mult de 99%). Volumul aparent de distribuție al candesartanului este de 0,1 l/kg.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de consumul de alimente.

Biotransformare și eliminare

Candesartanul este eliminat în principal în formă nemetabolizată în urină și bilă și doar într-o mică măsură prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile de interacțiune disponibile nu indică niciun efect asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu se anticipează apariția de interacțiuni *in vivo* cu medicamentele a căror metabolism este dependent de izoenzimele citocromului P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu există cumularea 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 pe cale renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. În urma administrării orale a unei doze de candesartan cilexetil marcat ¹⁴C, aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan și aproximativ 7% din doză se excretă ca metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăsește în fecale sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La pacienții vârstnici (peste 65 ani) C_{max} și ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50% și respectiv 80%, comparativ cu pacienții tineri. Cu toate acestea, tensiunea arterială și apariția reacțiilor adverse sunt similare după administrarea unei doze de Candesartan Sandoz la pacienții tineri și vârstnici (vezi, de asemenea, pct. 4.2).

La pacienții cu afecțiuni renale ușoare până la moderate C_{max} și ASC pentru candesartan crește pe durata tratamentului cu doze repetate cu aproximativ 50% și respectiv 70%, dar timpul de înjumătățire nu s-a modificat, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare la pacienții cu afecțiune renală severă au fost de aproximativ 50% respectiv 110%. Timpul de înjumătățire terminal al candesartanului a fost aproximativ dublat la pacienții cu afecțiuni renale severe. ASC pentru candesartan, la pacienții aflați în procedură de hemodializă a fost similară cu cea pentru pacienții cu afecțiuni renale severe.

În două studii, ambele incluzând pacienți cu afecțiuni hepatice ușoare până la moderate s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a ASC pentru candesartan în unul din studii și cu 80% în celălalt studiu (vezi pct. 4.2). Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

În studiile de farmacocinetică cu administrare unică a două doze au fost evaluate proprietățile farmacocinetice ale candesartanului la copii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani și de la 6 ani la 17 ani.

La copiii cu vârsta între 1 și 6 ani, 10 copii cu greutatea cuprinsă între 10 și 25 kg au primit o singură doză de 0,2 mg/kg suspensie orală. Nu a existat nicio corelație între C_{max} și ASC în ceea ce privește vârsta și greutatea.

Nu au fost observate date cu privire la clearance, prin urmare posibilitatea unei corelații între clearance și greutate/vârstă la această populație este necunoscută.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, 22 copii au primit o singură doză de 16 mg comprimate. Nu a existat nicio corelație între C_{max} și ASC în ceea ce privește vârsta. Totuși, s-a observat că greutatea se corelează semnificativ cu C_{max} ($p = 0,012$) și ASC ($p = 0,011$). Nu au fost observate date cu privire la clearance, prin urmare posibilitatea unei corelații între clearance și greutate/vârstă la această populație este necunoscută.

În cazul administrării aceleiași doze copiii cu vârsta mai mică de 6 ani au prezentat expunere similară cu cea prevăzută la adulți.

Farmacocinetică candesartanului cilexetil nu a fost investigată la copii cu vârsta mai mică de 1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-a evidențiat toxicitate sistemică anormală sau a organului țintă, în urma administrării dozelor semnificative clinic. În studiile preclinice de siguranță, administrarea de candesartan în doze mari a avut efect asupra rinichilor și asupra parametrilor hematiilor, la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Administrarea de candesartan a determinat o scădere a parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (precum nefrite interstițiale, dilatare tubulară, tubuli bazofilici; concentrații plasmatiche crescute de uree și creatinină) au fost provocate de candesartan, ca și efecte secundare efectului hipotensiv ce duce la alterarea perfuziei renale. În plus, candesartan produce hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. S-a considerat că aceste modificări au fost determinate de acțiunea farmacologică a candesartanului. Hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare în urma administrării dozelor terapeutice de candesartan la oameni este irelevantă.

S-a observat existența toxicității fetale la sarcinile avansate (vezi pct. 4.6).

În studiile preclinice la șobolani nou-născuți cu tensiune normală și tineri, candesartan a determinat o reducere a greutatei corporale și a inimii. 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 între 12 și 78 ori mai mare comparativ cu cea descoperită la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani care au primit 0,2 mg/kg candesartan cilexetil și de 7 până la 54 ori mai mare comparativ cu cea descoperită la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani care au primit 16 mg candesartan cilexetil. Deoarece în cadrul acestor studii nu s-a observat nivelul de efect, marja de siguranță pentru efectele asupra greutatei inimii și relevanța clinică a acestei constatări nu sunt cunoscute.

Candesartanul nu exercită activitate mutagenă sau clastogenă în condițiile utilizării clinice, după cum indică datele din testele de mutagenitate *in vitro* și *in vivo*.

Carcinogenitatea nu a fost evidențiată.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol important în dezvoltarea rinichilor în uter. S-a observat că blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron a determinat dezvoltarea anormală a rinichilor la șoarecii tineri. Administrarea medicamentelor care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate schimba dezvoltarea normală a rinichilor. Prin urmare, copiii cu vârsta mai mică de 1 an nu trebuie să primească Candesartan Sandoz (vezi pct. 4.3).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă K-30
Carrageenan
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Oxid roșu de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere:

Flacoanele PEÎD: 3 luni.

Condiții de păstrare după prima deschidere a flaconului:

A se păstra în ambalajul original pentru a proteja de umiditate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Candesartan Sandoz 16 mg comprimate

Blistere Al/Al: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimate.

Blistere pentru eliberarea unei unități dozate din Al/Al: 28 x 1, 50 x 1 comprimat.

Blistere Al/Al cu desicant: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimate.

Blistere pentru eliberarea unei unități dozate din Al/Al cu desicant: 50 x 1 comprimat.

Flacon PEÎD cu capac PP și desicant de silicagel: 30, 100, 120, 500 comprimate.

Notă! Flaconul PEÎD conține desicant. A nu se înghiți.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Calea Floreasca, nr. 169°

Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,

București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7455/2015/01-39

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Octombrie 2009

Reînnoire-Martie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023