

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TANDESAR 8 mg comprimate
TANDESAR 16 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tandesar 8 mg comprimate
Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg.
Tandesar 16 mg comprimate
Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Tandesar 8 mg comprimate
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 75,8 mg.
Tandesar 16 mg comprimate
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 151,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Tandesar 8 mg
Comprimate de culoare roz marmorat, sub formă de capsulă, marcate pe o față cu 'C' și '10' de o parte și de alta a liniei mediane și cu o linie mediană pe cealaltă față.
Tandesar 16 mg
Comprimate de culoare roz marmorat, sub forma de capsulă, marcate pe o față cu 'C' și '11' de o parte și de alta a liniei mediane și cu o linie mediană pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tandesar este indicat pentru:

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.
- Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani.
- Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică ventriculară stângă afectată (fracție de ejecție ventriculară stângă $\leq 40\%$) atunci când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau ca terapie adjuvantă la inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda

administrării terapiei optime, când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze în hipertensiunea arterială

Doza inițială recomandată și doza de întreținere uzuală de Tandesar este de 8 mg, o dată pe zi.

Majoritatea efectului antihipertensiv este obținut în 4 săptămâni.

La unii pacienți, a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător, doza poate fi crescută până la 16 mg o dată pe zi și până la maxim 32 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie ajustat în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Tandesar se poate administra, de asemenea, împreună cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). S-a demonstrat că adăugarea de hidroclorotiazidă la diferite doze de Tandesar are un efect antihipertensiv aditiv.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Pacienți cu hipovolemie intravasculară

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

Pacienții cu insuficiență renală

Doza inițială este de 4 mg la pacienții cu insuficiență renală, incluzând pacienții cărora li se efectuează hemodializă.

Doza trebuie ajustată conform răspunsului terapeutic.

Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiu terminal ($Cl_{creatinină} < 15$ ml/min) (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență hepatică

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

Pacienții de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de alte rase.

Prin urmare, pot fi necesare mai frecvent creșterea treptată a dozei de Tandesar și terapia concomitentă pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de alte rase (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

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

Doza recomandată inițial este de 4 mg pe zi în priză unică.

- La pacienții cu greutate <50 kg: La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută până la un maxim de 8 mg o dată pe zi.
- Pentru pacienții cu greutatea ≥ 50 kg: La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată 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).

Doze mai mari de 32 mg nu au fost studiate la copii și adolescenți.

De cele mai multe ori efectul antihipertensiv este obținut în decurs de 4 săptămâni.

Pentru copiii cu posibilă depleție a volumului intravascular (de exemplu pacienții tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență renală), tratamentul cu Tandesar trebuie inițiat sub supraveghere medicală

atență și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică decât doza inițială generală de mai sus (vezi pct. 4.4).

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

Pacienții 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 până la <6 ani

- Siguranța și eficacitatea la copii cu vârste cuprinse între 1 până la <6 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.
- Tandesar este contraindicat la copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 4.3).

Doza în insuficiență cardiacă

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

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

Tandesar poate fi administrat cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, incluzând inhibitori ai ECA, beta-blocante, diuretice și digitalice sau cu o asociere a acestor medicamente. Tandesar poate fi administrat concomitent cu un inhibitor al ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda administrării terapiei optime, când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați. Administrarea concomitentă de un inhibitor al ECA, un diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactona) și Tandesar nu este recomandată și trebuie luată în considerare doar 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 intravasculară, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare orală.

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

Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.
- Al 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).
- Administrarea concomitentă a Tandesar cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență renală

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

Când se utilizează Tandesar la pacienții hipertensivi cu insuficiență renală, este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și creatinină.

Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal ($Cl_{\text{creatinină}} < 15 \text{ ml/min}$).

La acești pacienți, doza de Tandesar trebuie crescută cu atenție, monitorizându-se îndeaproape tensiunea arterială.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale în special la pacienții vârstnici cu vârsta mai mare de 75 de ani și la pacienții cu afectarea funcției renale. În timpul creșterii dozei de Tandesar se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de creatinină și potasiu.

Studiile clinice în insuficiența cardiacă nu includ pacienții cu creatinină serică $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Utilizarea la copii și adolescenți, inclusiv la pacienții cu insuficiență renală

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

Tratament concomitent cu un inhibitor al ECA în insuficiența cardiacă

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiune arterială, hiperkalemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Tandesar este utilizat concomitent 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. Utilizarea acestor asocieri medicamentoase trebuie să aibă loc numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hemodializă

În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi în mod special sensibilă la blocada receptorului AT_1 ca urmare a reducerii volumului plasmatic și a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Ca urmare, la pacienții cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, doza de Tandesar trebuie crescută treptat cu atenție cu monitorizarea îndeaproape a tensiunii arteriale.

Stenoza arterei renale

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

Transplant renal

Nu există nicio experiență legată de administrarea Tandesar la pacienții cu transplant renal recent.

Hipotensiune arterială

În timpul tratamentului cu Tandesar la pacienții cu insuficiență cardiacă, poate apărea hipotensiunea arterială.

De asemenea, poate să apară, la pacienții hipertensivi cu hipovolemie intravasculară, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice.

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

Pentru copiii cu posibilă depleție a volumului intravascular (de exemplu pacienții tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență renală) tratamentul cu Tandesar trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (vezi pct. 4.2).

Anestezia și intervențiile chirurgicale

Poate apărea hipotensiunea arterială în timpul anesteziei și intervențiilor chirurgicale la pacienții tratați cu antagoniști ai angiotensinei II, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină.

Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă încât poate impune utilizarea de perfuzii intravenoase și/sau a medicamentelor vasopresoare.

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

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

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Ca urmare, utilizarea Tandesar nu este recomandată la acești pacienți.

Hiperkaliemie

Utilizarea concomitentă de Tandesar și diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conțin potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu (de exemplu, heparină), poate duce la creșterea concentrației serice de potasiu la pacienți hipertensivi. Monitorizarea concentrației de potasiu trebuie efectuată corespunzător.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Tandesar, poate apărea hiperkaliemia.

Este recomandată monitorizarea periodică a potasiului seric. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactona) și cu Tandesar nu este recomandată și trebuie să fie luată în considerare doar după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

Generale

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală subiacentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau rar, cu insuficiență renală acută.

Posibilitatea de efecte similare nu poate fi exclusă în cazul ARAII.

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cerebro-vasculară ischemică poate duce la un infarct miocardic sau la un accident vascular cerebral.

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

Sarcina

Tratamentul cu ARAII nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide

trebuie transferate pe un tratament antihipertensiv alternativ cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul confirmării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

La pacientele post-menarhă trebuie evaluată în mod regulat posibilitatea unei sarcini. Trebuie acordate informații adecvate și/sau întreprinse acțiuni pentru a preveni riscul de expunere în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

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

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

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

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

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

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

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

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

Nu s-au efectuat studii asupra efectelor candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luat în calcul faptul că în timpul tratamentului cu Tandesar pot apărea ocazional amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Tratamentul hipertensiunii arteriale

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

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

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

Frecvențele utilizate în tabelele de la punctul 4.8 sunt:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$).

| Clasificare pe 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 gastrointestinale | Foarte rare | Greață |
| | Cu frecvență necunoscută | Diaree |
| Tulburări hepatobiliare | Foarte rare | Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală sau hepatită |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Foarte rare | Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte rare | Dorsalgie, artralgie, mialgie |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Foarte rare | Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4). |

Rezultate de laborator

În general, nu au existat influențe clinice importante ale Tandesar asupra analizelor de laborator de rutină.

Ca și pentru alți inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron s-au observat scăderi mici ale hemoglobinei.

De regulă, nu este necesară monitorizarea de rutină a rezultatelor de laborator la pacienții cărora li se administrează Tandesar.

Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și creatinină.

Tratamentul insuficienței cardiace

Profilul evenimentelor adverse ale candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost concordant cu farmacologia medicamentului și cu starea de sănătate a pacienților.

În programul clinic CHARM, care a comparat candesartan cilexetil în doze de până la 32 mg (n=3803) cu placebo (n=3796), 21% dintre pacienții din grupul candesartan cilexetil și 16,1% dintre pacienții din grupul placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hiperkaliemia, hipotensiunea arterială și insuficiența renală.

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

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

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacție adversă |
|--|------------------|---|
| Tulburări hematologice și 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 gastrointestinale | Foarte rare | Greață |
| | Cu frecvență necunoscută | Diaree |
| Tulburări hepatobiliare | Foarte rare | Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală sau hepatită |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Foarte rare | Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte rare | Dorsalgie, artralgie, mialgie |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Frecvente | Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4). |

Rezultate de laborator

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

Copii și adolescenți

Siguranța candesartan cilexetil a fost monitorizată la 255 de copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani, timp de 4 săptămâni de studiu clinic de eficacitate și timp de 1 an de studiu clinic deschis (vezi pct. 5.1). În aproape toate clasele de sisteme și organe, frecvența reacțiilor adverse la copii este în categoria frecvente/mai puțin frecvente. Cu toate că 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 în:

- Dureri de cap, amețeli și infecții ale tractului respirator superior, sunt "foarte frecvente" (de exemplu, $\geq 1/10$) la copii și frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$) la adulți.
- Tusea este "foarte frecventă" (de exemplu, $\geq 1/10$) la copii și foarte rară ($<1/10000$) la adulți.
- Erupții cutanate tranzitorii sunt "frecvente" (de exemplu, $\geq 1/100$ și $<1/10$) la copii și "foarte rare" ($<1/10000$) la adulți.
- Hiperkaliemie, hiponatremie și funcție hepatică modificată sunt mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), la copii și foarte rare ($<1/10000$) la adulți.
- Aritmie sinusală, rinofaringită, febră sunt "frecvente" (de exemplu, $\geq 1/100$ și $<1/10$) și durerea orofaringiană este "foarte frecventă" (de exemplu, $\geq 1/10$), la copii, dar nici unele nu sunt raportate la adulți. Cu toate acestea, acestea sunt afecțiuni temporare și răspândite în copilărie.

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

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:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 – RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Pe baza considerațiilor farmacologice, este probabil ca principalele manifestări ale unui supradozaj să fie hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile.

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

Tratament

În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratament simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie poziționat în decubit dorsal, cu picioarele ridicate. Dacă această măsură nu este suficientă, volumul plasmatic trebuie crescut prin perfuzarea, de exemplu, a unei soluții saline izotone.

Se pot administra medicamente simpatomimetice, dacă măsurile anterior menționate nu sunt suficiente.

Candesartanul nu este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Candesartanul cilexetil este un pro-medicament adecvat pentru utilizare orală. Este rapid convertit la substanța activă, candesartan, prin hidroliză esterică în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartanul este un AR₁, selectiv pentru receptorii AT₁, legându-se puternic și disociindu-se lent de receptor. Nu are activitate agonistă.

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

Hipertensiunea arterială

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

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, debutul efectului antihipertensiv survine, în general, în decurs de 2 ore. În cazul tratamentului continuu, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale în cazul oricărei doze, se obține în general în decurs de patru săptămâni și este păstrată în timpul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, efectul adițional mediu al unei creșteri de doză de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi a fost mic. Ținând cont de variabilitatea interindividuală, la unii pacienți se așteaptă mai mult decât efectul mediu. Administrarea

de candesartan cilexetil o dată pe zi determină o reducere lentă și efectivă a tensiunii arteriale după 24 ore, cu diferență mică între efectele maxime și minime în timpul intervalului dintre administrări. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orb, efectuate la un total de 1268 de pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea minimă a tensiunii arteriale (sistolice/diastolică) a fost de 13,1/10,5 mm Hg cu candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și de 10,0/8,7 mm Hg cu losartan potasic 100 mg, o dată pe zi (diferența în ceea ce privește reducerea tensiunii arteriale fiind de 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Atunci când candesartanul cilexetil este utilizat împreună cu hidroclorotiazidă, efectul de reducere al tensiunii arteriale este aditiv. Un efect antihipertensiv crescut este observat și în cazul în care candesartanul cilexetil este asociat cu amlodipina sau felodipina.

Medicamentele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron au efect antihipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră (de regulă, populație cu concentrație mică de renină) față de pacienții de alte rase. De asemenea, acesta este și cazul candesartanului.

Într-un studiu clinic experimental 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 față de cei de alte rase (14,4/10,3 mm Hg față de 19,0/12,7 mm Hg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartanul determină creșterea fluxului de sânge renal și fie nu are niciun efect, fie crește rata de filtrare glomerulară, iar rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt reduse.

Într-un studiu clinic cu durata de 3 luni la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut excreția urinară de albumină (raportul albumină/creatinină, în medie 30%, interval de încredere 95% 15-42%). Nu există în prezent, date privind efectul candesartanului asupra progresiei nefropatiei diabetice.

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

Copii și adolescenți – hipertensiune arterială

Efectele antihipertensive ale candesartanului au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta de 1 până la <6 ani și 6 până la <17 ani în două studii clinice multicentrice, dublu-orb, randomizate, cu durata de 4 săptămâni cu doză variabilă.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 1 până la <6 ani, 93 de pacienți dintre care 74% au avut afecțiuni renale, au fost randomizați să primească o doză orală de suspensie de candesartan cilexetil de 0,05, 0,20 sau 0,40 mg/kg o dată pe zi. Metoda de analiză primară a fost modificarea tensiunii arteriale sistolice (TAS) în funcție de doză. TAS și tensiunea arterială diastolică (TAD) au scăzut la 6,0/5,2 de la 12,0/11,1 mmHg față de valoarea inițială la toate cele 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 o evaluare concludentă a balanței beneficiu-risc la această grupă de vârstă.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 6 până la <17 ani, 240 de pacienți au fost randomizați pentru a primi fie placebo fie doze mici, medii sau mari de candesartan cilexetil într-un raport de 1: 2: 2: 2. Pentru copiii care cântăresc <50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 2, 8, sau 16 mg o dată pe zi. La copiii

care cântăresc > 50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 4, 16 sau 32 mg o dată pe zi. Candesartan la doze cumulate a redus SiSBP de 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) și SiDBP ($P = 0,0029$), cu 6,6 mmHg, de la valoarea inițială. În grupul placebo, a existat, de asemenea, o reducere de 3,7 mmHg a SiSBP ($p = 0,0074$) și 1,80 mmHg pentru SiDBP ($p = 0,0992$) de la valoarea inițială. Cu toate că efectul placebo a fost extins, toate dozele individuale de candesartan (și toate dozele cumulate) au fost semnificativ superioare comparativ cu placebo. Răspunsul maxim în reducerea tensiunii arteriale la copii sub și peste 50 kg a fost atins la doze de 8 mg și respectiv 16 mg și efectul s-a plafonat după acel punct.

Dintre cei înscriși, 47% din pacienți au fost de rasă neagră și 29% au fost de sex feminin; vârsta medie \pm SD a fost de 12,9 \pm 2,6 ani. La copii cu vârsta cuprinsă între 6 până la <17 ani a existat o tendință pentru un efect mai redus asupra tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienții de alte rase.

Insuficiența cardiacă

Tratamentul cu candesartan cilexetil reduce mortalitatea, reduce spitalizările datorate insuficienței cardiace și ameliorează simptomele la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă așa cum a evidențiat programul Candesartanul în Insuficiența Cardiacă-Evaluarea Reducerii Mortalității și Morbidității (CHARM - *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).

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

Pacienții pe tratament optim al ICC la momentul inițial, au fost randomizați cu placebo sau candesartan cilexetil (creștere de la 4 mg sau 8 mg o dată pe zi la 32 mg o dată pe zi sau până la cea mai mare doză tolerată, doza medie fiind de 24 mg) și monitorizați pe o perioadă mediană de 37,7 luni. După 6 luni de tratament, 63% dintre pacienții care încă luau candesartan cilexetil (89%) utilizau doza țintă de 32 mg.

În studiul CHARM-Alternative, criteriul final de evaluare mixt format din mortalitatea cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC a fost semnificativ redus în cazul candesartanului comparativ cu placebo, risc relativ (RR) 0,77 (Î 95%: 0,67-0,89, $p < 0,001$). Aceasta corespunde unei reduceri a riscului relativ de 23%. Dintre pacienții cu candesartan 33,0% (Î 95%: 30,1-36,0), și dintre pacienții cu placebo 40,0% (Î 95%: 37,0-43,1) au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind 7,0% (Î 95%: 11,2-2,8). Un număr de 14 pacienți au necesitat tratament pe durata studiului pentru a preveni decesul vreunui pacient din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizare pentru tratament în caz de insuficiență cardiacă.

Criteriul final de evaluare mixt format din mortalitatea de toate cauzele sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, semnificativ redus în cazul administrării candesartanului RR 0,80, (Î 95% 0,70-0,92, $p=0,001$). Dintre pacienții cu candesartan 36,6% (Î 95%: 33,7-39,7) și dintre pacienții cu placebo 42,7% (Î 95%: 39,6-45,8) au întrunit acest criteriu, diferența absolută fiind de 6,0% (Î 95%: 10,3-1,8). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare mixt, mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea ICC) au contribuit la efectele favorabile ale candesartanului.

Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la ameliorarea clasei funcționale NYHA ($p=0,008$).

În studiul CHARM-Added, criteriul final de evaluare mixt format din mortalitate cardiovasculară sau din prima spitalizare pentru ICC a fost redus semnificativ în cazul administrării candesartanului comparativ cu placebo, RR 0,85 (Î 95% 0,75-0,96, $p=0,011$). Aceasta corespunde unei reduceri a riscului relativ de 15%. Dintre pacienții cu candesartan 37,9% (Î 95%: 35,2-40,6) și dintre pacienții cu placebo 42,3% (Î 95%: 39,6-45,1) au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind de 4,4% (Î 95%: 8,2-0,6). Un număr de 23 pacienți au necesitat tratament pe durata studiului pentru a se preveni decesul vreunui pacient din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizare pentru tratament în caz de insuficiență cardiacă. Criteriul final de evaluare mixt format din

mortalitatea de toate cauzele sau prima spitalizare datorită ICC a fost, de asemenea, redus semnificativ în cazul administrării candesartanului RR 0,87 (Î 95% 0,78-0,98, p=0,021). Dintre pacienții cu candesartan 42,2% (Î 95%: 39,5-45,0) și dintre pacienții cu placebo 46,1% (Î 95%: 43,4-48,9) au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind de 3,9% (Î 95%: 7,8-0,1). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare mixt, adică mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea ICC) au contribuit la efectele favorabile ale administrării candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a determinat o ameliorare a clasei funcționale NYHA (p=0,020).

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

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

Efectele benefice ale candesartanului au fost constante indiferent de vârstă, sex și medicația concomitentă.

Candesartanul a fost eficace, de asemenea, la pacienții la care se administrează și beta-blocante și inhibitori ai ECA în același timp, și beneficiul s-a obținut în doza țintă recomandată de ghidurile de tratament, fie că pacienții luau sau nu inhibitori ai ECA.

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

Două studii 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea pe cale orală, candesartan cilexetil este convertit în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după o soluție orală de candesartan cilexetil.

Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor de candesartan comparativ cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații.

Biodisponibilitatea absolută estimată pentru comprimat este astfel de 14%.

Concentrația serică maximă medie (C_{max}) se atinge la 3-4 ore după ingestia comprimatului.

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

Nu s-au observat diferențe legate de sex în ceea ce privește farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației serice în funcție de timp (ASC) a candesartanului nu este afectată semnificativ de către alimente.

Candesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (mai mult de 99%).

Volumul aparent de distribuție al candesartanului este de 0,1 l/kg.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de alimente.

Metabolizare și eliminare

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

Nu se acumulează în urma administrării de doze repetate.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,9 ml/min/kg.

Eliminarea renală a candesartanului se face atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă.

După o doză orală de candesartan cilexetil marcat cu ^{14}C , aproximativ 26% din doză se excretă în urină sub formă de candesartan și 7% sub formă de metabolit inactiv în timp ce aproximativ 56% din doză este recuperată în materii fecale sub formă de candesartan și 10% sub forma metabolitului inactiv.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani) C_{max} și ASC pentru candesartan cresc cu aproximativ 50% și respectiv 80% comparativ cu subiecții tineri.

Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse sunt similare după o doză dată de candesartan la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată C_{max} și ASC pentru candesartan au crescut pe durata administrării de doze repetate cu aproximativ 50% și respectiv 70% dar nu s-a modificat $t_{1/2}$, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Modificările corespunzătoare la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50% și respectiv 110%.

$T_{1/2}$ terminal al candesartanului aproape s-a dublat la pacienții cu insuficiență renală severă.

ASC pentru candesartan la pacienții hemodializați a fost similară cu cea de la pacienții cu insuficiență renală severă.

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

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale candesartanului au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta de 1 până la <6 ani și 6 până la <17 ani în două studii de farmacocinetică cu doză unică.

La copii cu vârste cuprinse între 1 până la <6 ani, 10 copii cu greutatea de 10 până la <25 kg au primit o singură doză de 0,2 mg/kg, suspensie orală. Nu a fost nici o corelație între C_{max} și ASC cu vârsta sau greutatea. Nu au fost colectate date de clearance; prin urmare, nu este cunoscută posibilitatea unei corelații între clearance și greutate/vârstă la această populație.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 până la <17 ani, 22 de copii au primit o doză unică de un comprimat de 16 mg. Nu a fost nici o corelație între C_{max} și ASC cu vârsta. Cu toate acestea greutatea pare să fie semnificativ corelată cu C_{max} (p = 0,012) și AUC (p = 0,011). Nu au fost colectate date de clearance, prin urmare, nu este cunoscută posibilitatea unei corelații între clearance-ul și greutatea/vârsta la această populație.

Copii > 6 ani au avut o expunere similară cu cea de la adulți, administrându-se aceeași doză.

Farmacocinetica candesartanului cilexetil nu a fost investigată la copii și adolescenți cu vârsta <1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a existat nicio dovadă de toxicitate de organ țintă sau de toxicitate sistemică anormală la dozele utilizate în clinică.

În studiile preclinice de siguranță, candesartanul a avut efecte asupra rinichilor și parametrilor eritrocitari la doze mari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a provocat o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit).

Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofilici; concentrații plasmatice crescute de uree și creatinină) au fost induse de candesartan, putându-se datora efectului hipotensiv care duce la modificări ale perfuziei renale.

În plus, candesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări au fost considerate ca fiind provocate de acțiunea farmacologică a candesartanului.

Pentru dozele terapeutice de candesartan administrate la om, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare să fie semnificativă.

În studiile preclinice la șobolani normotensivi nou-născuți și tineri, candesartan a determinat o reducere a greutateii corporale și a greutateii inimii. Ca și la animalele adulte, aceste efecte sunt considerate a fi rezultatul acțiunii farmacologice a candesartanului. La cea mai mică doză de 10 mg/kg expunerea la candesartan a fost între 12 și 78 de ori față de nivelurile găsite la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 care au primit candesartan cilexetil la o doză de 0,2 mg / kg și 7-54 ori față de cele găsite la copii cu vârsta 6 până la <17 care au primit candesartan cilexetil în doză de 16 mg. Deoarece nu a fost identificat un nivel fără efecte observate în aceste studii, nu este cunoscută marja de siguranță pentru efectele asupra greutateii inimii și relevanța clinică a acestei constatări.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol critic în dezvoltarea rinichilor in utero. Blocada sistemului renină-angiotensină-aldosteron s-a dovedit că duce la dezvoltarea anormală a rinichilor la șoareci foarte mici. Administrarea de medicamente care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate modifica dezvoltarea renală normală. Prin urmare, copiii cu vârsta sub 1 an nu trebuie să primească candesartan (vezi pct. 4.3).

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

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

Nu a existat nicio dovadă de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză calcică
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Amidon de porumb
Macrogol 6000
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PE-PVdC/Al

Ambalaj cu 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tandesar 8 mg: 8446/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11

Tandesar 16 mg: 8447/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare –Iunie 2010
Reînnoire – Decembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020