

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+INDAPAMIDUM)

INDICAȚIE: ca terapie de substituție pentru acei pacienți adulți care sunt controlați adecvat cu candesartan și indapamidă administrate concomitent, la același nivel de doză ca în combinația pentru tratamentul hipertensiunii esențiale, dar sub formă de comprimate separate

Data depunerii dosarului

14.04.2025

Numărul dosarului

25489-25490

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost anual al tehnologiei propuse inferior sumei costurilor anuale individuale ale componentelor combinației

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+INDAPAMIDUM)
 1.2. DC: Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate; Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate
 1.3. Cod ATC: C09DA06
 1.4. Data eliberării APP: Februarie 2025
 1.5. Deținătorul de APP: KRKA, Slovenia
 1.6. Tip DCI: Asociere de două sau mai multe DCI-uri
 1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate	comprimate
Concentrație	8 mg/2,5 mg	16 mg/2,5 mg
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-PVdC/Al x 28 compr.	Cutie cu blist. PVC-PVdC/Al x 28 compr.

Conform RCP:

- Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate: Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg și indapamidă 2,5 mg.
- Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate: Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg și indapamidă 2,5 mg.

1.8. Prețuri conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. MS-DFDM 22859/10.03.2025 GS1 22859/26.02.2025 și nr. MS-DFDM 22860/12.03.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-PVdC/Al x 28 compr.	Cutie cu blist. PVC-PVdC/Al x 28 compr.
Concentrație	8 mg/2,5 mg	16 mg/2,5 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	36,37	36,79
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1,29	1,31

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Co-Karbis este indicat ca terapie de substituție pentru acei pacienți adulți care sunt controlați adecvat cu candesartan și indapamidă administrate concomitent, la același nivel de doză ca în combinația pentru tratamentul hipertensiunii esențiale, dar sub formă de comprimate separate.

Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică recomandată este un comprimat din concentrația dată.

Combinația cu doză fixă nu este adecvată pentru terapia inițială.

Înainte de trecerea la Co-Karbis, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente administrate în același timp. Doza de Co-Karbis trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării.

Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta trebuie efectuată prin titrarea individuală a substanțelor active ale combinației libere.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La vârstnici, creatinina plasmatică trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții vârstnici pot fi tratați în funcție de funcția renală.

Pacienți cu insuficiență renală

Co-Karbis este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min). Diureticele tiazidice și cele înrudite sunt pe deplin eficiente numai atunci când funcția renală este normală sau doar minim afectată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Co-Karbis este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau colestază.

Pacienți de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al Co-Karbis este mai scăzut la pacienții de rasă neagră decât la pacienții de altă rasă datorită candesartan.

Copii și adolescenți

Co-Karbis nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Co-Karbis nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală. Co-Karbis trebuie administrat o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA) și diuretice.

Candesartanul este blocant al receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este hormonul vasoactiv primar al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și joacă un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și a altor tulburări cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei și a leziunilor organelor terminale. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum ar fi vasoconstricția, stimularea aldosteronului, reglarea homeostaziei apei și a sării și stimularea creșterii celulare, sunt mediate prin intermediul receptorului de tip 1 (AT1).

Indapamida este un derivat sulfonamidic cu un inel indol, înrudit farmacologic cu diureticele tiazidice, care acționează prin inhibarea reabsorbției de sodiu în segmentul de diluție corticală.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, KRKA România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+INDAPAMIDUM) și cu DC: Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate și Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate, pentru indicația terapeutică: „Co-Karbis este indicat ca terapie de substituție pentru acei pacienți adulți care sunt controlați adecvat cu candesartan și indapamidă administrate concomitent, la același nivel de doză ca în combinația pentru tratamentul hipertensiunii esențiale, dar sub formă de comprimate separate”, conform criteriilor de evaluare a combinațiilor în doză fixă corespunzătoare analizei de minimizare a costurilor.

Hipertensiune arterială esențială - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Definiția actuală a hipertensiunii arteriale (HTA) este reprezentată de valori ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) de 130 mm Hg sau mai mult și/sau valori ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) mai mari de 80 mm Hg. Hipertensiunea se numără printre cele mai frecvente afecțiuni medicale cronice, caracterizată printr-o creștere persistentă a presiunii arteriale.

Hipertensiunea a fost unul dintre cele mai studiate subiecte ale secolului trecut și reprezintă una dintre cele mai importante comorbidități care contribuie la apariția accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic, insuficienței cardiace și insuficienței renale.

Definiția și clasificarea hipertensiunii au evoluat de-a lungul anilor, însă există un consens conform căruia valorile persistente ale tensiunii arteriale de 140/90 mm Hg sau mai mult ar trebui tratate, cu un obiectiv terapeutic uzual de 130/80 mm Hg sau mai puțin.

Cele mai recente ghiduri privind tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale au fost elaborate de principalele societăți medicale, precum Colegiul American de Cardiologie (ACC), Societatea Americană de Hipertensiune (ASH), Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH).

În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială evoluează asimptomatic, motiv pentru care este frecvent diagnosticată întâmplător, în cadrul unui consult medical de rutină efectuat de medicul de familie, internist sau cardiolog.

Cu toate acestea, unii pacienți pot prezenta manifestări clinice nespecifice, care pot sugera prezența acestei afecțiuni. Printre simptomele raportate se regăsesc cefaleea localizată în regiunea occipitală, amețelile, vertijul, tulburările de vedere, senzația de căldură, eritemul facial, starea generală alterată, durerea toracică de cauză necardiacă și epistaxisul (hemoragia nazală).

Deși aceste simptome nu sunt caracteristice exclusiv hipertensiunii arteriale, prezența lor poate justifica investigarea valorilor tensionale în vederea unui diagnostic corect și precoce.

Meta-analizele de mari dimensiuni au evidențiat, de asemenea, creșterea riscului de boli cardiovasculare (CVD) și boli vasculare odată cu valorile crescute ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice, riscul de deces prin afecțiuni cardiace și accident vascular cerebral aproape dublându-se în cazul unei creșteri a tensiunii sistolice cu 20 mm Hg și a celei diastolice cu 10 mm Hg.

Prognosticul depinde de controlul tensiunii arteriale și este favorabil doar în măsura în care valorile tensionale sunt menținute în limite adecvate; cu toate acestea, hipertensiunea fiind o boală progresivă, pot apărea complicații la unii pacienți.

Controlul adecvat al tensiunii și adoptarea unui stil de viață sănătos nu fac decât să întârzie apariția și progresia unor sechele precum boala cronică de rinichi și insuficiența renală.

Epidemiologie

Peste un miliard de adulți din întreaga lume suferă de hipertensiune arterială, cu până la 45% din populația adultă afectată de această afecțiune. Prevalența ridicată a hipertensiunii este constantă în toate straturile socio-economice, iar incidența acesteia crește odată cu vârsta, afectând până la 60% din populația de peste 60 de ani.

În anul 2010, un raport global de sănătate publicat în revista *The Lancet*, care a inclus date de la pacienți din 67 de țări, a identificat hipertensiunea drept principala cauză de deces și de ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY) la nivel mondial încă din anul 1990.

Estimările recente sugerează că numărul pacienților cu hipertensiune ar putea crește cu 15% până la 20%, ajungând aproape de 1,5 miliarde până la sfârșitul anului 2025.

Management și tratament

Managementul hipertensiunii arteriale implică atât intervenții nefarmacologice, axate pe modificarea stilului de viață, cât și măsuri farmacologice, adaptate individual în funcție de severitatea afecțiunii și de particularitățile pacientului.

I. Intervenții nefarmacologice – modificarea stilului de viață

Tratamentul hipertensiunii arteriale presupune, în primă instanță, adoptarea unor măsuri nefarmacologice, esențiale pentru controlul valorilor tensionale și reducerea riscului cardiovascular global.

Modificările stilului de viață includ adoptarea unei alimentații echilibrate, renunțarea la fumat, scăderea ponderală în cazul persoanelor supraponderale sau obeze, efectuarea regulată de exercițiu fizic și aplicarea unor tehnici de relaxare pentru gestionarea stresului.

Activitatea fizică recomandată constă, de regulă, în exerciții aerobice de intensitate moderată (precum mersul rapid sau ciclismul), timp de cel puțin 30 de minute pe zi, cinci zile pe săptămână.

Pe plan dietetic, se recomandă reducerea aportului de sare la maximum 6 grame pe zi (echivalentul a aproximativ 2,5 grame de sodiu). Aceasta se realizează prin evitarea adăugării de sare în timpul preparării sau

consumului alimentelor, limitarea consumului de produse alimentare procesate sau conservate (care conțin adesea cantități mari de sodiu) și utilizarea substituenților de sare doar la indicația medicului.

Hidratarea corespunzătoare este, de asemenea, importantă, fiind recomandat un aport de aproximativ 2 litri de lichide zilnic, în absența contraindicațiilor medicale.

Consumul de alcool trebuie limitat sub 30 de grame de etanol pe zi – echivalentul a 500 ml de bere, 250 ml de vin sau 60 ml de băuturi spirtoase – cu evitarea consumului zilnic. În cantități moderate, alcoolul poate avea un efect favorabil asupra tensiunii arteriale și asupra progresiei aterosclerozei, în timp ce consumul excesiv este asociat cu agravarea acesteia.

De asemenea, restrângerea consumului de grăsimi de origine animală și înlocuirea lor cu surse de grăsimi nesaturate contribuie la îmbunătățirea profilului lipidic și la reducerea riscului cardiovascular.

II. Intervenții farmacologice

Pe lângă modificările stilului de viață, tratamentul hipertensiunii arteriale presupune adesea și intervenții farmacologice, mai ales în cazurile în care valorile tensionale nu pot fi controlate prin mijloace nefarmacologice sau când există comorbidități asociate.

În prezent, există numeroase clase de medicamente antihipertensive cu eficacitate dovedită, printre care se numără inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor angiotensinei II (BRA), beta-blocantele, blocanții canalelor de calciu și diureticele tiazidice sau asemănătoare tiazidelor.

Alegerea regimului terapeutic este responsabilitatea medicului specialist, care va lua în considerare profilul individual al pacientului, severitatea hipertensiunii, prezența altor factori de risc cardiovascular sau a bolilor asociate, precum și eventualele contraindicații sau reacții adverse.

În practica clinică, se recomandă frecvent asocierea a două sau mai multe medicamente în doze mici, în locul monoterapiei, această strategie având avantajul unui control mai eficient și mai stabil al valorilor tensionale, precum și un risc redus de efecte adverse. Tratamentul trebuie administrat în mod regulat, conform unui orar bine stabilit, iar pacientul trebuie să beneficieze de monitorizare periodică pentru evaluarea eficienței terapeutice și ajustarea tratamentului în funcție de răspunsul individual. Aceste reevaluări permit adaptarea dozelor și a combinațiilor medicamentoase, cu scopul de a atinge și menține valorile țintă ale tensiunii arteriale, în conformitate cu recomandările ghidurilor de specialitate.

Hipertensiunea arterială este o afecțiune cronică ce necesită îngrijire și monitorizare pe termen lung. Educația detaliată a pacientului, atât în ceea ce privește modificările stilului de viață, cât și terapia farmacologică, reprezintă un element esențial pentru obținerea unui control optim al valorilor tensionale și prevenirea complicațiilor. Gestionarea greutatei corporale, practicarea activității fizice regulate și limitarea consumului de alcool, tutun sau fumatului sunt strategii esențiale pentru reducerea riscului cardiovascular global.

Eficacitate și siguranță clinică

Legat de candesartan

În hipertensiunea arterială, candesartanul determină o reducere a tensiunii arteriale dependentă de doză, de lungă durată. Acțiunea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenței periferice sistemice, fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există date privind hipotensiunea arterială gravă sau necontrolată terapeutic la prima doză, sau efect de rebound după întreruperea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan, debutul efectului antihipertensiv apare în general în decurs de 2 ore. În cazul tratamentului continuu, cea mai mare parte a reducerii tensiunii arteriale cu orice doză este în general atinsă în decurs de patru săptămâni și este menținută în timpul tratamentului pe termen lung. Conform unei meta-analize, efectul suplimentar mediu al unei creșteri a dozei de la 16 mg la 32 mg o dată pe zi a fost mic. Luând în considerare variabilitatea interindividuală, se poate aștepta un efect mai mare decât media la unii pacienți. Candesartanul administrat o dată pe zi asigură o reducere eficientă și lină a tensiunii arteriale pe parcursul a 24 de ore, cu diferențe mici între efectele maxime și cele minime în timpul intervalului de administrare. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orb, la un total de 1.268 de pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea tensiunii arteriale minime (sistolică/diastolică) a fost de 13,1/10,5 mmHg cu candesartan 32 mg o dată pe zi și de 10,0/8,7 mmHg cu losartan de potasiu 100 mg o dată pe zi (diferența în reducerea tensiunii arteriale 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Medicamentele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron au un efect antihipertensiv mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră (de obicei o populație cu renină scăzută) decât la pacienții care nu sunt de rasă neagră.

Acesta este și cazul candesartanului. Într-un studiu clinic deschis efectuat la 5.156 de pacienți cu hipertensiune diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții de rasă neagră decât la cei de altă rasă (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Candesartanul crește fluxul sanguin renal și fie nu are niciun efect asupra ratei de filtrare glomerulară, fie o crește, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare glomerulară sunt reduse. Într-un studiu clinic cu durată de 3 luni la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan a redus excreția urinară de albumină (raportul albumină/creatinină, media 30%, 95%CI 15-42%). În prezent nu există date privind efectul candesartanului asupra progresiei către nefropatia diabetică.

Efectele candesartanului 8-16 mg (doza medie 12 mg) o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat cu 4.937 de pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70-89 ani; 21% cu vârsta de 80 de ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, urmăriți timp de o medie de 3,7 ani (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacienții au primit candesartan sau placebo, cu adăugarea altui tratament antihipertensiv, după caz. Tensiunea arterială a fost redusă de la 166/90 la

145/80 mmHg în grupul candesartan și de la 167/90 la 149/82 mmHg în grupul de control. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește criteriul final primar, evenimentele cardiovasculare majore (mortalitate cardiovasculară, accident vascular cerebral non-fatal și infarct miocardic non-fatal). Au existat 26,7 evenimente la 1.000 pacienți-ani în grupul candesartan versus 30,0 evenimente la 1.000 pacienți-ani în grupul de control (risc relativ 0,89, 95% CI 0,75 la 1,06, $p = 0,19$).

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

Două studii mari, randomizate și controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinării unui inhibitor ECA cu un blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară sau cerebrovasculară sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor terminale. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au arătat niciun efect benefic semnificativ asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare și asupra mortalității, în timp ce a fost observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți ACE-inhibitori și blocante ale receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, IECA și BRA II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu menit să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un IECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică, boală cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat înainte de termen din cauza unui risc crescut de reacții adverse. Decesul cardiovascular și accidentul vascular cerebral au fost ambele mai frecvente numeric în grupul aliskiren decât în grupul placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost mai frecvent raportate în grupul aliskiren decât în grupul placebo.

Legat de indapamidă

În studiile clinice de fază II și III în care s-a utilizat monoterapia, efectul antihipertensiv a fost de 24 ore. Acesta a fost prezent la doze la care efectul diuretic a fost de intensitate ușoară.

Activitatea antihipertensivă a indapamidei este legată de îmbunătățirea complianței arteriale și reducerea rezistenței periferice arteriolare și totale.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

După o anumită doză, tiazidele și diureticele înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, în timp ce efectele adverse continuă să crească. Doza nu trebuie crescută dacă tratamentul este inefficient.

Studiile cu tratamente de scurtă, medie și lungă durată la pacienții hipertensivi au arătat că indapamida:

- nu interferează cu metabolismul lipidelor: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride
- nu interferează cu metabolismul carbohidraților, chiar și în cazul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat de tip II.

Profilul de siguranță

În studiile clinice controlate cu candesartan, reacțiile adverse au fost ușoare și trecătoare. Incidența generală a reacțiilor adverse nu a prezentat nicio asociere cu doza de candesartan sau cu vârsta. Retragerile din tratament din cauza reacțiilor adverse au fost similare cu candesartan (3,1%) și placebo (3,2%). Într-o analiză grupată a datelor studiilor clinice la pacienții hipertensivi, următoarele reacții adverse cu candesartan au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse cu candesartan cu cel puțin 1% mai mare decât incidența observată cu placebo. Conform acestei definiții, cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost amețeală/vertij, cefalee și infecție respiratorie. Cele mai frecvent raportate reacții adverse cu indapamidă sunt hipokaliemia, reacțiile de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupțiile maculopapulare.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse cu componentele Co-Karbis din studii clinice și experiențe post-comercializare sunt enumerate în tabelul de mai jos, folosind criteriile pe aparate, sisteme și organe și frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$).

Clasă Sistem Organ	Reacții adverse	Candesartan	Indapamidă
<i>Infecții și infestări</i>	Infecție respiratorie	Frecvente	-
<i>Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic</i>	Leucopenie, agranulocitoză	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie	Foarte rare	—
	Trombocitopenie, anemie aplastică, anemie hemolitică	—	Foarte rare
<i>Tulburări ale metabolismului și ale nutriției</i>	Hiperkaliemia	Foarte rare	Frecvente
	Hiponatremie	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Hipocloroemie, hipomagnezieemie	—	Rare
	Hipercalcemia	—	Foarte rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Vertij, cefalee	Frecvente	Rare
	Oboseală, parestezii	—	Rare
	Sincopă	—	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări oculare</i>	Miopie, vedere încețoșată, tulburări de vedere, glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidiană	—	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări cardiace</i>	Aritmie	—	Foarte rare
	Torsada vârfurilor (cu potențial letal)	—	Cu frecvență necunoscută

<i>Tulburări vasculare</i>	Hipotensiunea arterială	–	Foarte rare
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse	Foarte rare	–
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Greață	Foarte rare	Rare
	Diaree	Cu frecvență necunoscută	–
	Vărsături	–	Mai puțin frecvente
	Constipație, gură uscată	–	Rare
	Pancreatită	–	Foarte rare
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Funcție hepatică anormală	Foarte rare	Foarte rare
	Enzime hepatice crescute	Foarte rare	–
	Hepatită	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Posibilitate de debut a encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat</i>	Angioedem, erupție cutanată, urticarie, prurit	Foarte rare	–
	Reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate maculopapulare	–	Cu frecvență necunoscută
	Edem angioneurotic, urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Steven Johnson	–	Foarte rare
	Posibilă agravare a lupus eritematos acut diseminat preexistent, reacții de fotosensibilitate	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Dureri de spate, artralgie	Foarte rare	–
	Spasme musculare, slăbiciune musculară, rabdomioliză	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și urinare</i>	Insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții sensibili	Foarte rare	Foarte rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Disfuncție erectilă	–	Mai puțin frecvente
<i>Investigații</i>	Sindrom QT prelungit observat pe ECG, hiperglicemie, acidul uric seric crescut	–	Cu frecvență necunoscută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamida 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la

6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

Rezultate de laborator

În general, nu au existat influențe clinic importante ale candesartanului asupra variabilelor de laborator de rutină. Ca și în cazul altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, au fost observate scăderi mici ale hemoglobinei. De obicei, nu este necesară monitorizarea de rutină a variabilelor de laborator la pacienții care primesc candesartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a nivelului seric de potasiu și creatinină.

2. ANALIZA DE MINIMIZARE A COSTURILOR

Conform criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4, Anexa 1 din Ordinului nr. 1353/2020 privind modificarea și completarea OMS nr. 861/2014, în cazul combinațiilor în doze fixe în care componentele sunt deja incluse în *Listă*, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care *costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale) ale combinației sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația se va introduce în Listă numai în condiția în care costurile/DDD anuale ale acestora sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat* (pentru dubla combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în *Listă*, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în *Listă* sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în *Listă* și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă).

În Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, cele două DCI-uri aferente monocomponentelor combinației evaluate sunt cuprinse după cum urmează:

- DCI CANDESARTANUM CILEXETIL în *SUBLISTA B* (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință), la poziția 44, și în *SUBLISTA C* (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%), *SECȚIUNEA C1* (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință), la poziția 15, fiind notat cu **, pentru care tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

- DCI INDAPAMIDUM în *SUBLISTA A (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință), la poziția 29.*

Menționăm ca pentru cele 2 monocomponente ale combinației cu doze fixe, DC: Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate și Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate (DCI COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+ INDAPAMIDUM)), destinat tratamentului hipertensiunii arteriale esențiale, există pe piața românească medicamentele generice, iar acestea sunt compensate în Listă conform indicațiilor terapeutice din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe, Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate și Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate, utilizate pentru compararea costului anual sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 1: Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe Co-Karbis 8 mg/2,5 mg și Co-Karbis 16 mg/2,5 mg

DC	DCI	DAPP	Formă farmaceutică	Concentrație/UT	Indicație(conform RCP)	HG nr. 720/2008 republicată
Co-Karbis 8mg/2,5mg	Combinații (Candesartanum cilexetil+ Indapamidum)	KRKA, Slovenia	cpr.	8mg/2,5mg	Co-Karbis este indicat ca terapie de substituție pentru acei pacienți adulți care sunt controlați adecvat cu candesartan și indapamidă administrate concomitent, la același nivel de doză ca în combinația pentru tratamentul hipertensiunii esențiale, dar sub formă de comprimate separate.	Propunere KRKA România SRL de includere în Sublista A
Co-Karbis 16mg/2,5mg				16mg/2,5mg		
Canzeno 8mg	Candesartanum cilexetil	Zentiva, k.s., Republica Cehă	cpr.	8 mg	Canzeno este indicat pentru: - tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți. - tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracția de ejeție ventriculară stângă ≤ 40%), atunci când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau ca tratament adăugat la terapia cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda tratamentului optim, atunci când antagoniștii receptorilor pentru mineralocorticoizi nu sunt tolerați. - tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.	Sublista B, poziția 44; Sublista C, poziția 15
Canzeno 16mg				16 mg		
Indapamid LPH 1,5mg	Indapamidum	LABORMED PHARMA SA, România	cpr. cu elib. prelungită	1,5 mg	Hipertensiune arterială esențială.	Sublista A, poziția 29

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, Tabelul nr.4, Nota 2:

“În cazul combinațiilor cu doze fixe în care componentele sunt deja incluse în Listă, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale)*) sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. **Combinația se va introduce în Listă numai în condiția în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat.** (Pentru dubla combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în Listă, însă **este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă**; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în Listă sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în Listă și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă)”;

***) Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale)** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic. **Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele/biosimilarele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la **nivelul medicamentelor generice/biosimilare cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării.**

De asemenea, conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, **pentru combinațiile folosite în tratamentul hipertensiunii** (de exemplu, din grupele ATC C02, C03, C07, C08 și C09), **DDD-ul se bazează pe numărul mediu de administrări pe zi.** Acest principiu poate face ca DDD-ul unui produs combinat să fie diferit față de DDD-ul stabilit pentru o substanță activă simplă. Dacă produsul combinat este administrat **1 dată pe zi (1 cpr/zi)**, atunci **DDD = 1** (indiferent de conținutul de mg). Astfel:

DDD Candesartanum cilexetil 8 mg = 8 mg (1 DDD)

DDD Candesartanum cilexetil 16 mg = 16 mg (1 DDD)

DDD Indapamidum 2,5 mg = 2,5 mg (1 DDD)

DDD Combinații (Candesartanum cilexetil 8 mg + Indapamidum 2,5 mg) = 1 tablet (1 UD)

DDD Combinații Candesartanum cilexetil 16 mg + Indapamidum 2,5 mg) = 1 tablet (1 UD)

Tabelul 2: Analiza costurilor terapiei/DDD anuale pentru combinațiile Co-Karbis 8 mg/2,5mg și Co-Karbis 16 mg/2,5mg comparativ cu costurile/DDD anuale ale monocomponentelor combinației calculate separat

DC	DCI	Forma farmaceutică	Concentrație / UT	Ambalaj	PAM/ ambalaj (lei)	PAM/ UT (lei)	DDD	Preț DDD (lei)	Nr.doze /an	Costul terapiei/ an (lei)
Co-Karbis 8mg/2,5mg	Combinații (Candesartanum cilexetil+ Indapamidum)	cpr.	8 mg/2,5 mg	cutie x 28 cpr.	36,37	1,29	1 UD	1,29	365	470,85

Canzeno 8mg	Candesartanum cilexetil	cpr.	8 mg	cutie x 30 cpr.	18,14	0,60	8 mg (1 DDD)	0,60	365	219
Indapamid LPH 1,5mg	Indapamidum	cpr. cu elib. prelungită	1,5 mg	cutie x 30 cpr. cu elib. prel.	13,43	0,45	2,5 mg (1 DDD)	0,75	365	273,75
Suma costurilor/DDD anuale ale monocomponentelor combinației Co-Karbis 8 mg/2,5mg										492,75
Co-Karbis 16mg/2,5mg	Combinații (Candesartanum cilexetil+ Indapamidum)	cpr.	16 mg/2,5 mg	cutie x 28 cpr.	36,79	1,31	1 UD	1,31	365	478,15
Canzeno 16mg	Candesartanum cilexetil	cpr.	16 mg	cutie x 30 cpr.	18,60	0,62	16 mg (1 DDD)	0,62	365	226,3
Indapamid LPH 1,5mg	Indapamidum	cpr. cu elib. prelungită	1,5 mg	cutie x 30 cpr. cu elib. prel.	13,43	0,45	2,5 mg (1 DDD)	0,75	365	273,75
Suma costurilor/DDD anuale ale monocomponentelor combinației Co-Karbis 16 mg/2,5mg										500,05

Astfel, atât costul total al tratamentului anual cu Co-Karbis 8 mg/2,5mg și Co-Karbis 16 mg/2,5mg, respectiv suma costurilor totale anuale ale tratamentului cu medicamentele echivalente, cât și impactul bugetar al medicamentului evaluat, față de suma monocomponentelor, sunt prezentate în tabelul următor:

Tabelul 3: Impact bugetar

Denumire comercială	Cost terapie/an	Impact bugetar
Co-Karbis 8 mg/2,5mg	470,85	-4,44%
Canzeno 8 mg + Indapamid LPH 1,5mg	492,75	
Co-Karbis 16 mg/2,5mg	478,15	-4,37%
Canzeno 16 mg + Indapamid LPH 1,5mg	500,05	

Statutul de compensare al medicamentului

Conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...]:

„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe “procent” de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se

analizează nivelul următor de compensare; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D**; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”.

Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate este condiționat în cutie cu blist. PVC-PVdC/Al x 28 comprimate ,având un preț maximal cu TVA de **36,37** lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: **470,85** lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: **39,23** lei.

Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate este condiționat în cutie cu blist. PVC-PVdC/Al x 28 comprimate, având un preț maximal cu TVA de **36,79** lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: **478,15** lei.

Cost lunar tratament cu doza maximă: **39,84** lei.

DC	Cost tratament lunar	Copla pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Copla pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Copla pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut ianuarie 2025	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
Co-Karbis 8 mg/2,5 mg	39,23 lei	3,923 lei	19,615 lei	31,384 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei
Co-Karbis 16 mg/2,5 mg	39,84 lei	3,984 lei	19,92 lei	31,872 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei

Având în vedere statutul de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr. 1 la Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a calculelor aferente stabilirii statutului de compensare, DCI COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+INDAPAMIDUM) îndeplinește condiția de includere în **Sublista D**.

Recomandăm ca rambursarea medicamentului cu DCI COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+INDAPAMIDUM) în sublista corespunzătoare să rămână la latitudinea autorităților de specialitate din cadrul CNAS.

3. CONCLUZIE

Având în vedere cele prezentate mai sus, **analiza de minimizare a costurilor** relevă un cost anual al terapiei cu medicamentul cu **DCI COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+INDAPAMIDUM)** și cu **DC: Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate și Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate**, mai mic față de suma costurilor anuale individuale asociate componentelor combinației.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+INDAPAMIDUM)** și cu **DC: Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate și Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate**, pentru indicația terapeutică: „Co-Karbis este indicat ca terapie de substituție pentru acei pacienți adulți care sunt controlați adecvat cu candesartan și indapamidă administrate concomitent, la același nivel de doză ca în combinația pentru tratamentul hipertensiunii esențiale, dar sub formă de comprimate separate”, **întreunește criteriile de includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA D, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 20% din prețul de referință.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+INDAPAMIDUM)** și cu **DC: Co-Karbis 8 mg/2,5 mg comprimate și Co-Karbis 16 mg/2,5 mg comprimate**, pentru indicația terapeutică: „Co-Karbis este indicat ca terapie de substituție pentru acei pacienți adulți care sunt controlați adecvat cu candesartan și indapamidă administrate concomitent, la același nivel de doză ca în combinația pentru tratamentul hipertensiunii esențiale, dar sub formă de comprimate separate”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Co-Karbis (RCP_15815_06.02.25.pdf)
2. RCP Indapamid LPH (RCP_6302_31.03.14.pdf)
3. RCP Canzeno (RCP_10064_27.06.17.pdf)
4. Ghiduri ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Elevated-Blood-Pressure-and-Hypertension>)
5. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. WHO ATC-DDD Guidelines 2024: https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/2024_guidelines_final_web.pdf
7. *Hypertension in adults: diagnosis and management*
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>
9. <https://www.statpearls.com/point-of-care/23225>

Raport finalizat în data de: 24.06.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu