

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Canzeno 8 mg comprimate

Canzeno 16 mg comprimate

Canzeno 32 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

<Canzeno 8 mg comprimate>

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8 mg.

<Canzeno 16 mg comprimate>

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg.

<Canzeno 32 mg comprimate>

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 32 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză monohidrat și sodiu.

Canzeno 8 mg: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 129,80 mg și sodiu maximum 00,36 mg.

Canzeno 16 mg: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 121,80 mg și sodiu maximum 00,36 mg.

Canzeno 32 mg: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 243,60 mg și sodiu maximum 00,73 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

<Canzeno 8 mg comprimate: >

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, diametrul de aproximativ 8 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu C/8 pe aceeași față.

<Canzeno 16 mg comprimate: >

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, diametrul de aproximativ 8 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu C/16 pe aceeași față.

<Canzeno 32 mg comprimate: >

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, diametrul de aproximativ 10,5 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe și marcate cu C/32 pe aceeași față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Canzeno este indicat pentru:

- tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.
- tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracția de ejecție ventriculară stângă $\leq 40\%$), 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 (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).
- tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze în tratamentul hipertensiunii arteriale

Doza inițială recomandată precum și doza uzuală de întreținere pentru Canzeno este de 8 mg o dată pe zi. Majoritatea efectului antihipertensiv este obținut după 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 maximum 32 mg, o dată pe zi. Tratamentul trebuie ajustat în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Hipovolemie intravasculară

Administrarea unei doze inițiale de 4 mg poate fi luată în considerare la pacienții cu risc de hipotensiune arterială, cum sunt pacienții cu hipovolemie posibilă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență renală este de 4 mg, incluzând pacienții care efectuează ședințe de hemodializă. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul terapeutic. Există experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiul terminal ($Cl_{\text{creatinină}} < 15 \text{ ml/min}$) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Administrarea unei doze inițiale de 4 mg, o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic. Canzeno este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau coleastăză (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Pacienții aparținând rasei negre

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu pacienții aparținând altor rase. Prin urmare, pot fi necesare mai frecvent creșterea dozei de Canzeno și tratament concomitent pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu pacienții aparținând altor rase (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

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

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

- Pentru pacienții cu greutatea $< 50 \text{ kg}$: 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).

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

Cele mai multe dintre efectele antihipertensive sunt obținute în decurs de 4 săptămâni.

La copiii și adolescenții cu posibilă depleție a volumului intravascular (de exemplu, pacienții tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență renală), tratamentul cu Canzeno trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă și trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale mai mici decât doza inițială generală recomandată mai sus (vezi pct. 4.4).

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

Copii și adolescenți aparținând rasei negre

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

Copii cu vârsta sub 1 an până la 6 ani

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea la copiii cu vârsta de la 1 la 6 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Canzeno este contraindicat la copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 4.3).

Doze în tratamentul insuficienței cardiace

Doza inițială uzuală recomandată de Canzeno 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 realizează prin dublarea dozei la interval de cel puțin 2 săptămâni (vezi pct. 4.4). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale, inclusiv monitorizarea creatininemiei și a potasemiei. Canzeno poate fi administrat împreună cu alte tratamente pentru insuficiența cardiacă, incluzând inhibitori ai ECA, beta-blocante, diuretice și glicozide digitalice sau cu o asociere a acestor medicamente. Canzeno poate fi administrat în asociere cu un inhibitor al ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda tratamentului optim standard pentru insuficiența cardiacă, atunci când antagoniștii receptorilor pentru mineralocorticoizi nu sunt tolerați. Asocierea Canzeno cu un inhibitor al ECA și cu un diuretic care economisește potasiul nu este recomandată și trebuie luată în considerare numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie intravasculară sau insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau oricare dintre excipienți 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 Canzeno 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 este asociată cu incidența crescută a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și afectării 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 Canzeno.

Atunci când se administrează Canzeno la pacienții cu hipertensiune arterială și insuficiență renală concomitentă, se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei și creatininemiei. 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 Canzeno trebuie crescută treptat, cu atenție, monitorizându-se îndeaproape tensiunea arterială.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale, în special la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, și la pacienții cu disfuncție renală. În timpul creșterii treptate a dozei de Canzeno se recomandă monitorizarea creatininemiei și potasemiei. Studiile clinice privind insuficiența cardiacă nu au inclus pacienți cu valori ale creatininemiei > 265 μmoli/l (> 3 mg/dl).

Copii și adolescenți, inclusiv pacienți cu insuficiență renală

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

Administrarea concomitentă cu un inhibitor al ECA în tratamentul insuficienței cardiace

Riscul de apariție a reacțiilor adverse, în special hipotensiune arterială, hiperkalemie și scădere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală), poate crește atunci când este utilizat Canzeno în asociere cu un inhibitor al ECA. Tripla combinație dintre un inhibitor al ECA, un agonist al receptorilor mineralocorticoizi și candesartan este, de asemenea, nerecomandată. Utilizarea acestor combinații trebuie efectuată sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și a 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 blocarea receptorului AT₁, ca urmare a reducerii volumului plasmatic și a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, doza de Canzeno trebuie crescută treptat și cu precauție, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale.

Stenoză a arterei renale

Medicamentele care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, incluzând antagoniștii receptorilor angiotensinei II (ARA II), pot crește concentrația serică a ureei și creatininemia la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi unic.

Transplant renal

La pacienții cărora li s-a efectuat un transplant renal datele clinice disponibile privind utilizarea candesartan cilexetil sunt limitate .

Hipotensiune arterială

În timpul tratamentului cu Canzeno, la pacienții cu insuficiență cardiacă poate să apară hipotensiune arterială. Aceasta poate apărea, de asemenea, 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 și adolescenții cu posibilă depleție de volum intravasculară (de exemplu, pacienți tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență renală), tratamentul cu Canzeno trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală și trebuie avută în vedere o doză inițială mai mică (vezi pct. 4.2).

Anestezie și intervenții chirurgicale

În timpul anesteziei și intervențiilor chirurgicale, la pacienții tratați cu antagoniști ai angiotensinei II poate apărea hipotensiunea arterială, ca urmare a blocării sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă încât poate impune administrarea intravenoasă de lichide și/sau medicamente vasopresoare.

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

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

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde, în general, la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, utilizarea Canzeno nu este recomandată la acești pacienți.

Hiperpotasemie

Utilizarea concomitentă de Canzeno și diuretice care economisesc potasiul, suplimente conținând potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu heparină, co-trimoxazol cunoscut și sub numele de trimetoprim/sulfametoxazol) poate determina creșterea concentrației plasmatice de potasiu la pacienți cu hipertensiune arterială. Monitorizarea potasemiei trebuie realizată corespunzător.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Canzeno, poate să apară hiperpotasemie. Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei. Asocierea Canzeno cu un inhibitor al ECA și cu un diuretic care economisește potasiul (de exemplu spironolactonă) nu este recomandată și trebuie luată în considerare numai 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 preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care influențează acest sistem a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută. Posibilitatea apariției unor efecte similare nu poate fi exclusă în cazul ARA II. Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cerebrovasculară ischemică poate provoca infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Efectul antihipertensiv al candesartanului poate fi accentuat de alte medicamente cu proprietăți de scădere a tensiunii arteriale, indiferent dacă sunt pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau sunt administrate pentru alte indicații terapeutice.

Atenționare cu privire la excipienți

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

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

Sarcina

Tratamentul cu ARA II nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARA II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ, cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Atunci când este diagnosticată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

La adolescentele aflate în perioada post-menarhă, posibilitatea de apariție a sarcinii trebuie evaluată în mod regulat. Este necesară furnizarea de informații adecvate și / sau luarea de măsuri pentru a preveni riscul de expunere în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

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 aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și disfuncție renală (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Substanțele active 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 farmacocinetice semnificative cu aceste medicamente.

Utilizarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente conținând potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot crește potasemia (de exemplu heparină), poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de potasiu. Monitorizarea potasemiei trebuie realizată corespunzător (vezi pct. 4.4).

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și ale toxicității litiului. Un efect similar poate apărea în cazul ARA II. Nu se recomandă utilizarea candesartanului concomitent cu litiu. Dacă această administrare concomitentă se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor litemiei.

Atunci când ARA II se administrează concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) [adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și AINS neselective], poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv.

Similar inhibitorilor ECA, utilizarea concomitentă de ARA II și AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Această asocieră trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie acordată atenție monitorizării funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, periodic, după aceea.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate 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. Deși nu există date epidemiologice provenite din studii controlate privind riscul tratamentului cu ARA II, riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARA II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată sarcina, trebuie oprit imediat tratamentul cu ARA II și, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la ARA II în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală la om (diminuare a funcției renale, oligoamnios, întârziere a osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi și pct. 5.3). În cazul în care expunerea la ARA II a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ale căror mame au utilizat ARA II trebuie monitorizați atent din punct de vedere al apariției hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea candesartan cilexetil în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Canzeno, fiind preferabil un alt tratament, cu un profil de siguranță mai bine stabilit în ceea ce privește utilizarea în timpul alăptării, în special dacă este vorba de alăptarea unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luat în calcul faptul că în timpul tratamentului cu Canzeno 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 evenimentelor adverse nu a relevat nicio asociere cu doza sau vârsta. Întreruperile tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse au fost similare în cazul tratamentului cu candesartan cilexetil (3,1%) și în cazul administrării placebo (3,2%).

Într-o analiză cumulată a datelor din studiile clinice efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială, reacțiile adverse la candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse la candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai mare decât incidența în cazul administrării 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 provenite din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață.

Frecvențele utilizate în tabelele de la pct. 4.8 sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

| 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 | Hiperpotasemie, 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 | Concentrații plasmatice crescute ale enzimelor hepatice, disfuncție hepatică 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 | Durere la nivelul spatelui, artralgie, mialgie |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Foarte rare | Disfuncție renală, incluzând insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4) |

Investigații de laborator

În general, nu au existat influențe clinice importante ale administrării de candesartan cilexetil asupra analizelor de laborator de rutină. Similar altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, s-au observat scăderi mici ale valorilor hemoglobinei. De regulă, nu este necesară monitorizarea de rutină a rezultatelor de laborator la pacienții cărora li se administrează Canzeno. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice de potasiu și creatinină.

Copii și adolescenți

Siguranța la administrarea de candesartan cilexetil a fost monitorizată la 255 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, în timpul unui studiu de eficacitate clinică cu durata de 4 săptămâni și un studiu deschis cu durata de 1 an (vezi pct. 5.1). În aproape toate clasele de diferite aparate, organe și sisteme, frecvența evenimentelor adverse la copii și adolescenți este situată în intervalul frecvente / mai puțin frecvente. Deși natura și severitatea evenimentelor adverse sunt similare cu cele observate la adulți (vezi tabelul de mai sus), frecvențele tuturor evenimentelor adverse sunt mai mari la copii și adolescenți, în special în ceea ce privește:

- Cefaleea, amețelile și infecțiile tractului respirator superior sunt "foarte frecvente" (adică $\geq 1/10$) la copii și adolescenți și frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$) la adulți.
- Tusea este "foarte frecventă" (adică $\geq 1/10$) la copii și adolescenți și foarte rară ($< 1/10000$) la adulți.
- Erupția cutanată este "frecventă" (adică $\geq 1/100$ la $< 1/10$) la copii și adolescenți și "foarte rară" ($< 1/10000$) la adulți.
- Hiperkaliemia, hiponatremia și disfuncția hepatică sunt mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la copii și adolescenți și foarte rare ($< 1/10000$) la adulți.
- Aritmia sinusală, rinofaringita, febra sunt "frecvente" (adică $\geq 1/100$ și $< 1/10$) iar durerea orofaringiană este "foarte frecventă" (adică $\geq 1/10$) la copii și adolescenți, dar niciuna nu

este raportată la adulți. Cu toate acestea, simptomele sunt temporare și răspândite pe scară largă în bolile copilăriei.
 Profilul general de siguranță pentru candesartan cilexetil la copii și adolescenți nu diferă semnificativ de profilul de siguranță la adulți .

Tratamentul insuficienței cardiace

Profilul evenimentelor adverse la candesartan cilexetil la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă a fost concordant cu farmacologia medicamentului și starea de sănătate a pacienților. În programul clinic CHARM, care a comparat utilizarea de candesartan cilexetil în doze de până la 32 mg (n = 3803) cu administrarea placebo (n = 3796), 21,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu candesartan cilexetil și 16,1% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hiperpotasemia, hipotensiunea arterială și insuficiența renală. Aceste evenimente au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta peste 70 ani, pacienții cu diabet zaharat sau subiecții cărora li s-au administrat alte medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în special un inhibitor al ECA și/sau spironolactonă.

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

| Aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacție adversă |
|--|--------------------------|--|
| Tulburări hematologice și limfatic | Foarte rare | Leucopenie, neutropenie, agranulocitoză |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Frecvente | Hiperpotasemie |
| | Foarte rare | Hiponatremie |
| Tulburări ale sistemului nervos central | 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 | Concentrații serice crescute ale enzimelor hepatice, disfuncție hepatică 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 | Durere la nivelul spatelui, artralgie, mialgie |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Foarte rare | Disfuncție renală, incluzând insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4) |

Investigații de laborator

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 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 posibil ca principalele manifestări ale unui supradozaj să fie hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile. În cazurile individuale de supradozaj raportate (de până la 672 mg candesartan cilexetil), recuperarea pacientului adult s-a desfășurat fără evenimente.

Abordare terapeutică

Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, 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, de soluție salină izotonă. 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: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai angiotensinei II, codul ATC: C09CA06.

Mecanism de acțiune

Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și altor afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, are un rol în patogeneza hipertrofiei și leziunilor de organ. Principalele efecte fiziologice ale angiotensinei II, cum sunt vasoconstricția, stimularea secreției de aldosteron, reglarea homeostaziei sării și apei și stimularea creșterii celulare, sunt mediate prin intermediul receptorului de tip 1 (AT₁).

Efecte farmacodinamice

Candesartan cilexetil este un precursor adecvat pentru utilizare orală. Este rapid convertit la substanța activă, candesartan, prin hidroliză esterică în timpul absorbției din tractul gastrointestinal. Candesartanul este un ARA II 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 bradikinină. Nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradikininei sau substanței P. În studiile clinice controlate care compară utilizarea de candesartan cu administrarea de inhibitori ai 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 hormonali sau canale ionice cunoscute ca fiind importante pentru reglarea cardiovasculară. Antagonizarea receptorilor angiotensinei II (AT₁) determină creșteri dependente de doză ale concentrațiilor plasmatice de renină, angiotensină I și angiotensină II și scăderi ale concentrației plasmatice de aldosteron.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiune arterială

În tratamentul hipertensiunii arteriale, candesartanul determină o scădere de lungă durată, dependentă de doză, a tensiunii arteriale. Acțiunea antihipertensivă este datorată scăderii rezistenței vasculare periferice sistemice, fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există niciun indiciu de hipotensiune arterială gravă sau exagerată după administrarea primei doze 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 administrării oricărei doze, se obține, în general, în decurs de 4 săptămâni și este menținută în timpul tratamentului de lungă durată. Conform unei meta-analize, scăderea medie suplimentară a tensiunii arteriale după o creștere a dozei de la 16 mg la 32 mg, o dată pe zi, a fost mică. Având în vedere variabilitatea interindividuală, la unii pacienți se așteaptă o scădere a tensiunii arteriale peste medie. Administrarea de candesartan cilexetil o dată pe zi determină o reducere efectivă și lentă a tensiunii arteriale pe durata a 24 ore, cu o diferență mică între efectele maxim și minim în timpul intervalului dintre administrări. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea candesartanului și losartanului au fost comparate în două studii randomizate, dublu-orb, care au inclus un total de 1268 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea minimă a tensiunii arteriale (sistolice/diastolică) a fost de 13,1/10,5 mm Hg în cazul administrării de candesartan cilexetil 32 mg o dată pe zi și de 10,0/8,7 mm Hg în cazul administrării de losartan potasic 100 mg o dată pe zi (diferența în ceea ce privește reducerea tensiunii arteriale 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Atunci când candesartanul cilexetil este utilizat în asociere cu hidroclorotiazidă, reducerea tensiunii arteriale este aditivă. 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 aparținând rasei negre (populație care prezintă, de regulă, o concentrație plasmatică mică de renină), față de pacienții aparținând altor rase. Acest lucru este valabil și în cazul candesartanului. Într-un studiu clinic deschis, care a inclus un număr de 5156 pacienți cu hipertensiune arterială diastolică, reducerea tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu candesartan a fost semnificativ mai mică la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu cei aparținând altor 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 sanguin renal și, fie nu are niciun efect, fie crește rata filtrării glomerulare, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt reduse. Într-un studiu clinic cu durată de 3 luni, efectuat la pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, tratamentul antihipertensiv cu candesartan cilexetil a scăzut eliminarea urinară de albumină (raport albumină/creatinină, media 30%, IÎ 95% 15-42%). Nu există în prezent date privind efectul candesartanului asupra progresiei nefropatiei diabetice.

Efectele candesartanului cilexetil administrat în doze cuprinse între 8 și 16 mg (doza medie de 12 mg), o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardiovasculare au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, efectuat la 4937 pacienți vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 70 și 89 ani; 21% cu vârsta de 80 ani sau peste) cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, urmăriți pe o perioadă medie de 3,7 ani (Studiul capacității cognitive și prognosticului la vârstnici – Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacienților li s-a administrat 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 de tratament cu candesartan și de la 167/90 la 149/82 mm Hg în grupul de control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal, adică evenimentele cardiovasculare majore (mortalitate de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral neletal și infarct 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, IÎ 95% 0,75-1,06, $p = 0,19$).

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiul global privind administrarea continuă a

telmisartan în monoterapie și în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Nefropatia diabetică Veterans Affairs)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți - hipertensiune arterială

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

În grupul care a inclus copiii cu vârsta de la 1 la 6 ani , 93 de pacienți , dintre care 74% au avut boli renale , au fost randomizați pentru a li se administra oral o doză de candesartan cilexetil sub formă de suspensie orală, în doze de 0,05 , 0,20 sau 0,40 mg / kg, o dată pe zi .

Principala metodă de analiză a fost panta de modificare a tensiunii arteriale sistolice (TAS) în funcție de doză . TAS și tensiunea arterială diastolică (TAD) au scăzut cu 6.0/5.2 la 12.0/11.1 mm Hg față de valoarea inițială, în subgrupele tratate cu cele trei doze de candesartan cilexetil . Cu toate acestea , deoarece nu a existat niciun grup la care să se administreze placebo , adevărata amploare a efectului antihipertensiv rămâne incertă , ceea ce face dificilă o evaluare concludentă a raportului beneficiu-risc la această grupă de vârstă .

În grupul care a inclus copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani , 240 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo fie doze mici , medii sau mari de candesartan cilexetil într- un raport de 1 : 2 : 2 : 2 . La copiii și adolescenții cu greutatea < 50 kg , dozele de candesartan cilexetil au fost de 2 , 8 , sau 16 mg, o dată pe zi. La copiii și adolescenții cu greutatea > 50 kg , dozele de candesartan cilexetil au fost de 4 , 16 sau 32 mg, o dată pe zi. Candesartan la doze cumulate a redus tensiunea arterială sistolică cu 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) și tensiunea arterială diastolică ($p = 0,0029$), cu 6,6 mmHg , comparativ cu valoarea inițială. De asemenea, în grupul la care s-a administrat placebo, s-a constatat o reducere de 3,7 mmHg a tensiunii arteriale sistolice ($p = 0,0074$) și de 1,80 mmHg pentru tensiunea arterială diastolică ($p = 0,0992$), comparativ cu valoarea inițială. În pofida efectului placebo mare , toate dozele de candesartan individuale (și toate dozele cumulate) au fost semnificativ superioare, comparativ cu placebo . Răspunsul maxim în reducerea tensiunii arteriale la copiii și adolescenții cu greutatea sub și peste 50 kg, a fost atins la dozele de 8 mg și, respectiv 16 mg, iar efectul a intrat în faza de platou după acel punct .

Dintre pacienții incluși în studii, 47 % aparțineau rasei negre și 29 % au fost fete, vârsta medie + / - DS a fost de 12,9 + / - 2,6 ani . La copii și adolescenți cu vârsta între 6 și <17 ani a existat o tendință pentru un efect mai redus asupra tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu pacienții aparținând –altor rase .

Insuficiența cardiacă

Tratamentul cu candesartan cilexetil reduce mortalitatea, reduce spitalizările ca urmare a insuficienței cardiace și ameliorează simptomele la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, așa cum a evidențiat programul Candesaratanul 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, controlat placebo, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), clasa funcțională NYHA II-IV a constat în trei studii separate: CHARM-Alternative (n = 2028) efectuat la pacienți cu FEVS ≤ 40%, netratați cu un inhibitor al ECA din cauza intoleranței (în principal din cauza tusei, 72%), CHARM-Added (n = 2548) efectuat la pacienți cu FEVS ≤ 40% și tratați cu un inhibitor al ECA și CHARM-Preserved (n = 3023) efectuat la pacienți cu FEVS > 40%. Pacienții cu tratament optim al ICC la momentul inițial au fost repartizați randomizați să li se administreze placebo sau candesartan cilexetil (creștere treptată a dozei de la 4 mg sau 8 mg o dată pe zi la 32 mg o dată pe zi sau la cea mai mare doză tolerată, doza medie fiind de 24 mg) și urmăriți 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 de evaluare final mixt format din mortalitatea de cauză cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC, a fost semnificativ redus în cazul candesartanului comparativ cu placebo, riscul relativ (RR) 0,77 (Î 95%: 0,67-0,89, p < 0,001). Aceasta corespunde unei reduceri a riscului relativ de 23%. 33,0% dintre pacienții tratați cu candesartan (Î 95%: 30,1 până la 36,0) și 40,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (Î 95%: 37,0-43,1) au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind de 7,0% (Î 95%: 11,2-2,8). Paisprezece pacienți au necesitat tratament pe durata studiului pentru a preveni decesul din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizare pentru tratament în caz de insuficiență cardiacă. Criteriul final de evaluare mixt format din mortalitatea de orice cauză sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, semnificativ redus în cazul candesartanului RR 0,80 (Î 95%: 0,70-0,92, p = 0,001). 36,6% dintre pacienții tratați cu candesartan (Î 95%: 33,7-39,7) și 42,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (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 (spitalizare pentru 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 de evaluare final mixt format din mortalitatea de cauză cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC, a fost redus semnificativ în cazul tratamentului cu candesartan comparativ cu administrarea placebo, RR 0,85 (Î 95%: 0,75-0,96, p = 0,011). Aceasta corespunde unei reduceri a riscului relativ de 15%. 37,9% dintre pacienții tratați cu candesartan (Î 95%: 35,2-40,6) și 42,3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (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). Douăzeci și trei de pacienți au necesitat tratament pe durata studiului pentru a preveni decesul din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizare pentru tratament în caz de insuficiență cardiacă. Criteriul de evaluare final mixt format din mortalitatea de orice cauză sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, redus semnificativ în cazul tratamentului cu candesartan, RR 0,87 (Î 95%: 0,78-0,98, p = 0,021). 42,2% dintre pacienții tratați cu candesartan (Î 95%: 39,5-45,0) și 46,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (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 de evaluare final mixt, mortalitatea și morbiditatea (spitalizare pentru ICC), au contribuit la efectele favorabile ale candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la ameliorarea clasei funcționale NYHA (p = 0,020).

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

Mortalitatea de orice cauză nu a fost influențată semnificativ statistic atunci când a fost evaluată separat în fiecare dintre aceste trei studii CHARM. Cu toate acestea, mortalitatea de orice cauză 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 eficient și la pacienții tratați concomitent cu beta-blocante și inhibitori ai ECA iar beneficiul s-a obținut, indiferent dacă pacienții utilizau sau nu inhibitori ai ECA, pentru doza țintă recomandată de ghidurile terapeutice.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea pe cale orală, candesartanul cilexetil este convertit în substanța activă candesartan. Biodisponibilitatea absolută a candesartanului este de aproximativ 40% după administrarea unei soluții orale de candesartan cilexetil. Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor care conțin candesartan, comparativ cu soluția orală care conține aceeași doză este de aproximativ 34%, cu foarte mici variații. Biodisponibilitatea absolută estimată pentru comprimat este, astfel, de 14%. Valoarea medie a concentrației plasmatică maxime (C_{max}) este atinsă la 3-4 ore după administrarea comprimatului. Concentrațiile plasmatică 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 plasmatică în funcție de timp (ASC) a candesartanului nu este influențată semnificativ de 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 influențată de alimente.

Metabolizare și eliminare

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

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min și kg, cu un clearance renal de aproximativ 0,19 ml/min și kg. Eliminarea renală a candesartanului se realizează atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. După administrarea orală a unei doze de candesartan cilexetil marcat cu ^{14}C , aproximativ 26% din doză se elimină în urină sub formă de candesartan și 7% sub formă de metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză este recuperată în materiile fecale sub formă de candesartan și 10% sub forma metabolitului inactiv.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La vârstnici (cu vârsta peste 65 ani) C_{max} și ASC ale candesartanului cresc cu aproximativ 50%, respectiv 80%, comparativ cu subiecții tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse sunt similare după administrarea unei doze date de candesartan cilexetil la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

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

insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50% și, respectiv 110%. $t_{1/2}$ prin eliminare al candesartanului a fost de aproximativ două ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă. ASC a candesartanului la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă a fost similară cu cea observată 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 a candesartanului de aproximativ 20% într-unul dintre studii 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 cilexetil au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta de la 1 la 6 ani și la copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 17 ani, în două studii de farmacocinetică cu doză unică.

În grupul care a inclus copii cu vârsta de la 1 la 6 ani, la 10 copii cu greutate de 10 până la <25 kg s-a administrat o doză unică de 0,2 mg / kg, sub formă de suspensie orală. Nu a fost găsită nicio corelație între C_{max} și ASC cu vârsta sau greutatea.

Nu au fost colectate date asupra clearance-ului; prin urmare, posibilitatea unei corelații între clearance-ul și greutatea / vârsta la această grupă de vârstă nu este cunoscută.

În grupul care a inclus copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani, la 22 de copii și adolescenți s-a administrat o doză unică de 16 mg sub formă de comprimat. Nu a fost găsită nici o corelație între C_{max} și ASC cu vârsta. Totuși greutatea pare a fi corelată semnificativ cu C_{max} ($p = 0,012$) și ASC ($p = 0,011$). Nu există date colectate asupra clearance-ului, prin urmare, posibilitatea de corelare între clearance și greutate / vârstă la această grupă de vârstă nu este cunoscută.

Copiii și adolescenții cu vârsta peste 6 ani au avut o expunere similară cu cea observată la adulți, la administrarea aceleiași doze.

Farmacocinetica candesartanului cilexetil nu a fost investigată la sugarii sub 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 privind evaluarea siguranței, candesartanul a avut efecte asupra rinichilor și parametrilor eritrocitari în cazul administrării de doze mari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a provocat o scădere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofili; concentrații plasmatiche crescute de uree și creatinină) au fost induse de candesartan, putând fi secundare 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 secundare acțiunii farmacologice a candesartanului. Pentru dozele terapeutice de candesartan utilizate la om, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare să fie semnificativă.

S-a observat fetotoxicitate în cazul administrării în stadiile tardive ale gestației (vezi pct. 4.6).

Datele provenite din testele de mutagenitate efectuate *in vivo* și *in vivo* indică faptul că nu vor apărea efecte mutagene sau clastogene în cazul utilizării clinice a candesartanului.

Nu a existat nicio dovadă de carcinogenitate.

În studiile preclinice la șobolani nou-născuți și pui normotensivi, candesartanul a determinat o reducere a greutății corporale și a greutății inimii. Ca și la animalele adulte, aceste efecte sunt considerate ca rezultând din acțiunea farmacologică a candesartanului. La cea mai mică doză de candesartan administrată de 10 mg / kg, expunerea a fost de 12 până la 78 de ori mai mare, comparativ cu expunerea obținută la copii cu vârsta de la 1 până la 6 ani tratați cu o doză de candesartan cilexetil de 0,2 mg / kg și de 7 până la 54 de ori mai mare față de expunerea obținută la copii și adolescenți cu

vârsta de la 6 până la 17 ani tratați cu o doză de candesartan cilexetil de 16 mg. Cum în aceste studii nu a fost identificată o valoare a dozei la care nu se observă reacții adverse, marja de siguranță pentru efectele asupra greutății inimii și relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol critic în dezvoltarea rinichilor în uter. S-a demonstrat că blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron duce la dezvoltarea anormală a rinichilor la șoarecii foarte tineri. Administrarea medicamentelor care acționează direct asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate modifica dezvoltarea renală normală. Prin urmare, la copiii cu vârsta sub 1 an nu trebuie să se administreze Canzeno (vezi pct. 4.3).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Hidroxiopropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Trietilcitrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Aluminiu
Mărimi de ambalaj: cutii cu 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, 102 37 Praga 10 Dolní Měcholupy
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10064/2017/01-08

10065/2017/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Decembrie 2011

Reînnoirea autorizației – Iunie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2019