

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atacand 8 mg comprimate
Atacand 16 mg comprimate
Atacand 32 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 8mg.
Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 16 mg.
Fiecare comprimat conține candesartan cilexetil 32 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 89,4 mg
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 80,7 mg.
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 161,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Atacand 8 mg comprimate au formă rotundă (diametru 7 mm), biconvexă, de culoare roz pal, prevăzute cu linie mediană și gravate „A/CG” pe o față și „008” pe cealaltă față.

Atacand, 16 mg comprimate au formă rotundă (diametru 7 mm), biconvexă, de culoare roz, prevăzute cu linie mediană și gravate „A/CH” pe o față și „016” pe cealaltă față.

Atacand 32 mg comprimate au formă rotundă (diametru 9,5 mm), biconvexă, de culoare roz, prevăzute cu linie mediană și gravate „A/CL” pe o față și „032” pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atacand este indicat pentru:

- tratamentul hipertensiunii arteriale primare la adulți.
- tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani.
- tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și insuficiență funcțională sistolică ventriculară stângă (fracție de ejeție ventriculară stângă $\leq 40\%$) când inhibitorii enzimei de

conversie a angiotensinei (ECA) nu sunt tolerați sau, ca terapie adjuvantă la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică în pofida administrării tratamentului optim, când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu pot fi utilizați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale

Doza inițială recomandată și doza de întreținere uzuală de Atacand este de 8 mg, o dată pe zi. Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv este obținut în 4 săptămâni. La unii pacienți, a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător, doza poate fi crescută până la 16 mg, o dată pe zi, și până la maxim 32 mg, o dată pe zi. Tratamentul trebuie ajustat în conformitate cu răspunsul terapeutic al tensiunii arteriale. De asemenea, Atacand se poate administra, împreună cu alte medicamente antihipertensive (vezi 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). S-a demonstrat că adăugarea de hidroclorotiazidă la diferite doze de Atacand are un efect antihipertensiv aditiv.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Pacienți cu hipovolemie intravasculară

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată se recomandă administrarea unei doze inițiale de 4 mg, o dată pe zi. Se poate ajusta doza conform răspunsului terapeutic. Atacand este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau colestază (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Pacienți de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de alte rase. Prin urmare, pot fi necesare, mai frecvent, creșterea dozei de Atacand și terapia concomitentă pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienții de alte rase (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani:

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

- Pentru pacienți cu greutatea $< 50 \text{ kg}$: în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută până la maximum 8 mg o dată pe zi.
- Pentru pacienți cu greutatea $\geq 50 \text{ kg}$: în cazul pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută până la maximum 8 mg o dată pe zi, 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.

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

Pentru copiii cu posibilă depleție de volum intravasculară (de exemplu pacienți tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență renală). Tratamentul cu Atacand trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală și trebuie avută în vedere o doză inițială mai mică decât doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.4).

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

Pacienți copii și adolescenți de rasă neagră

Efectul antihipertensiv al candesartanului este mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră comparativ cu pacienții de alte rase (vezi pct. 5.1).

Copii cu vârsta cuprinsă între sub 1 an și 6 ani

- Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta între sub 1 an și 6 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în acest moment sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face o recomandare asupra modului de administrare.
- Atacand este contraindicat la copii cu vârsta sub 1 an (vezi pct.4.3).

Doza în insuficiența cardiacă

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

Creșterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei țintă de 32 mg (doza maximă), o dată pe zi sau până la cea mai mare doză tolerată, se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni (vezi pct. 4.4). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să cuprindă întotdeauna evaluarea funcției renale, inclusiv monitorizarea creatininei serice și a potasiului seric. Atacand poate fi administrat cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, incluzând inhibitori ai ECA, beta-blocante, diuretice și digitalice sau cu o asociere a acestor medicamente. Atacand poate fi administrat împreună cu un inhibitor al ECA la pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică în pofida tratamentului optim standard pentru insuficiență cardiacă când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu pot fi utilizați. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactona) și cu Atacand nu este recomandată și trebuie să fie luată în considerare doar după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Atacand la copii și adolescenți cu vârsta între momentul nașterii și 18 ani nu au fost stabilite în cazul tratamentului insuficienței cardiace. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Atacand trebuie administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trimestrul al doilea și al treilea 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 Atacand cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (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, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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 blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență renală

Similar altor medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, se pot anticipa modificări ale funcției renale la pacienții susceptibili tratați cu Atacand.

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

Există o experiență limitată la pacienții cu insuficiență renală foarte severă sau în stadiu terminal ($\text{Cl}_{\text{creatinină}} < 15 \text{ ml/min}$). La acești pacienți, doza de Atacand trebuie crescută treptat cu precauție, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă evaluări periodice ale funcției renale, în special la pacienții cu vârste de 75 ani și peste și la pacienții cu insuficiență renală.

În timpul creșterii treptate a dozei de Atacand, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de creatinină și potasiu. Studiile clinice privind insuficiența cardiacă nu au inclus pacienții cu creatinină serică $>265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Copii și adolescenți, incluzând copii și adolescenți cu insuficiență renală

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

Tratament concomitent cu un inhibitor al ECA în insuficiența cardiacă

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiune arterială, hiperkaliemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Atacand este utilizat în combinație cu un inhibitor al ECA. De asemenea, nu este recomandată tripla combinație care constă într-un inhibitor al ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și candesartan. Utilizarea acestor combinații trebuie să aibă loc sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

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

Hemodializă

În timpul dializei, tensiunea arterială poate fi deosebit de sensibilă la blocada receptorilor AT_1 , ca un rezultat al scăderii volumului plasmatic și al activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, la pacienții cărora li se efectuează hemodializă, doza de Atacand trebuie crescută treptat cu atenție, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale.

Stenoză de arteră renală

Medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, inclusiv antagoniștii receptorului de angiotensină II (AIIRA), pot determina creșterea ureei sanguine și a creatininei serice la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

Transplant renal

Datele clinice referitoare la administrarea Atacand la pacienții cărora li s-a efectuat recent transplant renal sunt limitate.

Hipotensiune arterială

La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate să apară hipotensiune arterială în timpul tratamentului cu Atacand. Hipotensiunea arterială poate, de asemenea, să apară la pacienții hipertensivi cu depleție de volum, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice. Este necesară prudență la inițierea tratamentului și trebuie inițiată corectarea hipovolemiei.

Pentru copiii cu posibilă depleție de volum intravasculară (de exemplu pacienți tratați cu diuretice, în special cei cu insuficiență renală), tratamentul cu Atacand trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală și trebuie avută în vedere o doză inițială mai mică decât doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.2).

Anestezie și intervenție chirurgicală

La pacienții tratați cu antagoniști ai angiotensinei II poate să apară hipotensiune arterială în timpul anesteziei și intervenției chirurgicale din cauza blocadei sistemului renină-angiotensină. Foarte rar, hipotensiunea arterială poate fi atât de severă încât poate impune utilizarea lichidelor intravenoase și/sau a medicamentelor vasopresoare.

Stenoză de valvă aortică și mitrală (cardiomiopatie hipertrofică obstructivă)

Similar utilizării altor vasodilatatoare, se recomandă utilizarea cu precauție a medicamentului la pacienții care prezintă stenoză aortică sau stenoză mitrală, importantă din punct de vedere hemodinamic, sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor prezenta, în general, răspuns terapeutic la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea Atacand la acești pacienți.

Hiperpotasemie

Utilizarea concomitentă de Atacand cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente care conțin potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor de potasiu (de exemplu, heparină, cotrimoxazol cunoscut ca trimethoprim/sulfamethoxazol) poate duce la creșterea concentrației serice de potasiu la pacienții hipertensivi. Monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului trebuie efectuată corespunzător.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu Atacand, poate să apară hiperpotasemie. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului. Asocierea unui inhibitor al ECA, unui diuretic care economisește potasiul (de exemplu, spironolactona) și Atacand nu este recomandată și trebuie să fie luată în considerare doar după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

Angioedem intestinal

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, [inclusiv candesartan cilexetil] (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de candesartan cilexetil și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Atenționări generale

La pacienții al căror tonus vascular și a căror funcție vasculară depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală subiacentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută.

Posibilitatea de apariție a efectelor similare nu poate fi exclusă în cazul ARAII. Similar oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale, la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară ischemică, poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

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

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

Sarcină

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

La paciente după prima menstruație, posibilitatea unei sarcini trebuie evaluată regulat. Trebuie furnizate informații și/sau luate măsuri pentru a preveni riscul expunerii în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Utilizarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor serice de potasiu (de exemplu, heparina), poate determina creșterea concentrațiilor serice de potasiu. Monitorizarea concentrațiilor serice ale potasiului trebuie efectuată corespunzător (vezi pct. 4.4).

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

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

Similar utilizării inhibitorilor ECA, utilizarea concomitentă a ARAII și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv o posibilă apariție a insuficienței renale acute și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu funcție renală precară preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați în mod corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului asociat și periodic după aceea.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților

receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost realizate numai pentru adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

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

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, paciențele care planifică o sarcină trebuie transferate pe alte tratamente antihipertensive alternative cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină determină fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neo-natală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele candesartanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie ținut cont că în timpul tratamentului cu Atacand pot apărea, ocazional, amețeli sau astenie.

4.8 Reacții adverse

Tratamentul hipertensiunii arteriale

În studiile clinice controlate, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii. Incidența generală a evenimentelor adverse nu a evidențiat nici o asociere între apariția acestora și dozele administrate sau vârstele pacienților. Întreruperile tratamentului, ca urmare a evenimentelor adverse, au fost similare atât în cazul administrării de candesartan cilexetil (3,1%) cât și în cazul administrării placebo (3,2%).

Într-o analiză centralizată a datelor din studiile clinice la pacienții hipertensivi, reacțiile adverse la candesartan cilexetil au fost definite pe baza unei incidențe a evenimentelor adverse ale candesartan cilexetil cu cel puțin 1% mai ridicată decât incidența observată în cazul placebo.

Conform acestei definiții, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeli/vertij, cefalee și infecție respiratorie.

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

Frecvențele utilizate în tabelele de la punctul 4.8 sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$):

Clasificarea pe aparate sisteme 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 gastro-intestinale	Foarte rare	Angioedem intestinal, greață
	Necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4)

Investigații diagnostice

În general, nu au existat influențe importante din punct de vedere clinic ale administrării Atacand asupra rezultatelor testelor de laborator de rutină. Similar utilizării altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, s-au observat scăderi mici ale valorii hemoglobinei.

De obicei, nu este necesară monitorizarea de rutină a rezultatelor testelor de laborator la pacienții care utilizează Atacand. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și creatinină.

Copii și adolescenți

Siguranța candesartan cilexetil a fost monitorizată la 255 copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, într-un studiu privind eficacitatea clinică cu durata de 4 săptămâni și într-un studiu deschis cu durata de 1 an (vezi pct. 5.1). La aproape toate clasele de aparate, sisteme, organe, frecvențele reacțiilor adverse la copii sunt în intervalul frecvente/mai puțin frecvente. Deși natura și severitatea evenimentelor adverse sunt similare cu cele de la adulți (vezi tabelul de mai sus), frecvențele tuturor reacțiilor adverse sunt mai mari, în special pentru:

- Cefaleea, amețelile, infecțiile tractului respirator superior sunt “foarte frecvente” ($\geq 1/10$) la copii și adolescenți și „frecvente” ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la adulți.
- Tusea este “foarte frecventă” ($> 1/10$) la copii și adolescenți și “foarte rară” ($< 1/10000$) la adulți.
- Erupția cutanată tranzitorie este “frecventă” ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la copii și adolescenți și “foarte rară” ($< 1/10000$) la adulți.
- Hiperpotasemia, hiponatremia și funcția hepatică anormală sunt “mai puțin frecvente” ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la copii și adolescenți și “foarte rare” ($< 1/10000$) la adulți.

- Aritmia sinusală, nazofaringita, febra sunt „frecvente” ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), iar durerea orofaringeală este “foarte frecventă” ($\geq 1/10$) la copii și adolescenți, însă nu sunt raportate la adulți. Totuși, acestea sunt afecțiuni temporare și des întâlnite la copii.

Profilul de siguranță general pentru candesartan cilexetil la pacienții copii și adolescenți nu diferă semnificativ față de profilul de siguranță în cazul adulților.

Tratamentul insuficienței cardiace

Profilul evenimentelor adverse observate în cazul administrării de Atacand la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost în concordanță cu profilul farmacologic al medicamentului și cu starea de sănătate a pacienților. În cadrul programului clinic CHARM, în care s-a comparat administrarea Atacand în doze de până la 32 mg (n=3803) cu administrarea placebo (n=3796), 21% dintre pacienții grupului cărui i s-a administrat candesartan cilexetil și 16,1% dintre pacienții grupului cărui i s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul din cauza apariției 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 de ani, pacienții cu diabet zaharat sau subiecții cărora li s-au administrat alte medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în special un inhibitor al ECA și/sau spironolactonă.

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperpotasemie
	Foarte rare	Hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte rare	Amețeli, cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Angioedem intestinal, greață
	Necunoscută	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală sau hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Angioedem, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Dorsalgie, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Afectare renală, inclusiv insuficiență renală la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4).

Investigații de laborator

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

4.9 Supradozaj

Simptome

Pe baza considerentelor de ordin farmacologic, principalele manifestări ale supradozajului sunt cel mai probabil hipotensiunea arterială simptomatică și amețelile.

În raportările individuale ale unor cazuri de supradozaj (cu doze de până la 672 mg de candesartan cilexetil), recuperarea pacientului adult s-a făcut fără evenimente deosebite.

Abordare terapeutică

În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratamentul simptomatic și trebuie monitorizate semnele vitale. Pacientul trebuie așezat în clinostatism cu picioarele plasate la un nivel situat deasupra corpului. Dacă această măsură nu este suficientă, trebuie mărit volumul plasmatic prin administrarea perfuzabilă, de exemplu, a unei soluții saline izotone.

Se pot administra medicamente simpatomimetice, dacă măsurile terapeutice prezentate mai sus nu sunt suficiente. Candesartanul nu este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

Candesartan cilexetil este un promedicament adecvat administrării orale. Acesta este convertit rapid în substanța activă, candesartan, prin hidroliza formei esterice în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Candesartan este un ARA II, care prezintă selectivitate pentru receptorii AT₁, de care se leagă puternic și de pe care disociază lent. Nu are activitate agonistă.

Candesartan nu inhibă ECA, care convertește angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikinină. Nu există efect al acestuia asupra ECA și nici nu potențează activitatea bradikininei sau substanței P. În studiile clinice, în care s-a comparat administrarea candesartanului cu cea a inhibitorilor ECA, incidența tusei a fost mai scăzută la pacienții cărora li s-a administrat candesartan cilexetil. Candesartanul nu se leagă și nici nu blochează alți receptori hormonali sau canale ionice cunoscute ca fiind importante în reglarea activității cardiovasculare. Antagonizarea la nivelul receptorilor angiotensinei II (AT₁) are ca rezultat creșteri dependente de doză ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale reninei, angiotensinei I și angiotensinei II și o scădere a concentrației plasmatice a aldosteronului.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiune arterială

În hipertensiunea arterială, candesartanul determină o reducere, dependentă de doză și de durată, a tensiunii arteriale. Activitatea antihipertensivă se datorează scăderii rezistenței periferice sistemice,

fără creșterea reflexă a frecvenței cardiace. Nu există semne ale apariției hipotensiunii arteriale grave sau exagerate după administrarea primei doze sau a efectului de rebound după încetarea tratamentului.

După administrarea unei doze unice de candesartan cilexetil, debutul efectului antihipertensiv apare, în general, în decurs de 2 ore. În cazul tratamentului continuu, cea mai mare parte a efectului de reducere a tensiunii arteriale, determinat de orice doză administrată, este, în general, obținut în decurs de patru săptămâni și se menține în cazul tratamentului de lungă durată. Conform unei metaanalize, efectul adițional mediu determinat de o creștere a dozei de la 16 mg la 32 mg, o dată pe zi, a fost mic. Având în vedere variabilitatea interindividuală, poate fi așteptat un efect peste medie la unii pacienți. Candesartan cilexetil administrat o dată pe zi asigură o reducere efectivă și lentă a tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 ore, cu o diferență mică între efectele maxime și minime în timpul intervalului dintre administrări. Efectul antihipertensiv și tolerabilitatea administrării de candesartan și losartan au fost comparate în cadrul a două studii randomizate, dublu-orb, la un număr total de 1268 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Reducerea minimă a tensiunii arteriale (sistolice/diastolice) a fost de 13,1/10,5 mm Hg în cazul administrării a 32 mg candesartan cilexetil o dată pe zi și de 10,0/8,7 mm Hg în cazul administrării a 100 mg losartan potasic, o dată pe zi (diferența între reducerea tensiunii arteriale fiind de 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Când candesartan cilexetil este utilizat în asociere cu hidroclorotiazida, efectele de reducere a tensiunii arteriale ale celor 2 medicamente sunt aditive. Un efect antihipertensiv crescut este observat și în cazul în care candesartan cilexetil este asociat cu amlodipina sau felodipina.

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

Candesartan determină creșterea fluxului sanguin renal și fie nu are efect asupra ratei de filtrare glomerulară, fie o crește, în timp ce rezistența vasculară renală și fracția de filtrare sunt scăzute. 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 redus excreția urinară a albuminelor (valoarea medie a raportului albumine/creatinină = 30%, IÎ, 95% 15-42%). În prezent, nu există date referitoare la efectul candesartanului asupra progresiei nefropatiei diabetice.

Efectele determinate de dozele de candesartan cilexetil cuprinse între 8-16 mg (doza medie 12 mg), administrate o dată pe zi, asupra morbidității și mortalității cardiovasculare, au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, care a inclus 4937 de pacienți vârstnici (cu vârste cuprinse între 70-89 ani, dintre care 21% aveau 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). Pacienții au utilizat candesartan cilexetil sau placebo, la care s-a asociat tratament antihipertensiv, în funcție de necesități. Tensiunea arterială a fost redusă de la 166/90 la 145/80 mm Hg, în cadrul grupului tratat cu candesartan, și de la 167/90 la 149/82 mm Hg, în cadrul grupului de control. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final de evaluare principal, adică evenimentele cardiovasculare majore (mortalitatea cardiovasculară, accidentul vascular cerebral neletal și infarctul miocardic neletal). Au existat 26,7 evenimente la 1000 pacienți-ani, în grupul tratat cu candesartan, față de 30 de evenimente la 1000 pacienți-ani, în grupul de control (risc relativ 0,89, IÎ95% 0,75-1,06, $p = 0,19$).

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații 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

Efectul antihipertensiv al candesartan a fost evaluat la copiii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani și între 6 și 17 ani în două studii randomizate, multicentrice, dublu-orb, cu o durată de 4 săptămâni.

93 pacienți, copii cu vârsta cuprinsă între 1 to și 6 ani, dintre care 74% cu boală renală, au fost randomizați pentru a li se administra o doză de candesartan cilexetil suspensie 0,05, 0,20 sau 0,40 mg/kg o dată pe zi. Metoda principală de analiză a fost analiza curbei modificării tensiunii arteriale sistolice (TAS) în funcție de doză. TAS și tensiunea arterială diastolică (TAD) au scăzut cu de la 6,0/5,2 la 12,0/11,1 mmHg față de valorile inițiale pentru cele trei doze de candesartan cilexetil. Totuși, întrucât nu a existat un grup tratat cu placebo, amplitudinea efectului antihipertensiv rămâne nesigur, ceea ce face ca evaluarea raportului risc-beneficiu să fie dificilă la acest grup de vârstă.

240 pacienți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, au fost randomizați pentru a primi fie placebo, fie o doză mică, medie sau mare de candesartan cilexetil în raport de 1: 2: 2: 2. Pentru copiii cu greutate mai mică de 50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 2, 8, sau 16 mg o dată pe zi. Pentru copiii și adolescenții cu greutate > 50 kg, dozele de candesartan cilexetil au fost de 4, 16 or 32 mg o dată pe zi. La doze cumulate, candesartan a redus TAS cu 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) și TAD ($P = 0,0029$) cu 6,6 mmHg, față de valorile inițiale. În grupul placebo, a fost observată de asemenea o reducere cu 3,7 mmHg a TAS ($p = 0,0074$) și 1,80 mmHg pentru TAD ($p = 0,0992$) față de valorile inițiale. În ciuda importantului efect placebo, toate dozele individuale de candesartan (și toate dozele cumulate) au avut efect semnificativ superior față de placebo. Răspunsul maxim de reducere a tensiunii arteriale la copii și adolescenți cu greutate sub și peste 50 kg a fost obținut pentru doze de 8 mg și respectiv 16 mg, iar efectul rămâne constant după acest nivel.

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

Insuficiență cardiacă

În insuficiență cardiacă, tratamentul cu candesartan cilexetil reduce mortalitatea, reduce spitalizarea datorată insuficienței cardiace și ameliorează simptomele apărute la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, așa cum a evidențiat programul "Candesartan în Insuficiența Cardiacă-Evaluarea Reducerii Mortalității și morbidității (CHARM - Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)"

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

În studiul CHARM-Alternative, criteriul final de evaluare mixt, format din mortalitatea cardiovasculară sau prima spitalizare pentru ICC, a fost redus semnificativ în cazul administrării 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% (Î 95%: 30,1-36,0) dintre pacienții la care s-a administrat candesartan și 40,0% (Î 95%: 37,0-43,1) dintre pacienții la care s-a administrat placebo, au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind 7,0% (Î 95%: 11,2-2,8). La 14 pacienți a fost necesară efectuarea tratamentului pe întreaga durată a studiului pentru a se preveni decesul vreunui pacient din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizare pentru tratamentul insuficienței cardiace. Criteriul final de evaluare mixt format din mortalitatea de toate cauzele sau prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, redus semnificativ, în cazul administrării candesartanului, RR 0,80, Î 95%: 0,70-0,92, $p = 0,001$). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare mixt, adică mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea ICC), au contribuit la evidențierea efectelor favorabile ale administrării candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la ameliorarea clasei funcționale NYHA ($p = 0,008$).

În studiul CHARM-Added, criteriul final de evaluare mixt, format din mortalitatea cardiovasculară sau din prima spitalizare pentru ICC, a fost redus semnificativ în cazul administrării candesartanului comparativ cu placebo, RR 0,85, Î 95%: 0,75-0,96, $p = 0,001$). Aceasta corespunde unei reduceri a riscului relativ de 15%. 37,9% (Î 95%: 35,2-40,6) dintre pacienții la care s-a administrat candesartan, și 42,3% (Î 95%: 39,6-45,1) dintre pacienții la care s-a administrat placebo, au întrunit acest criteriu final de evaluare, diferența absolută fiind de 4,4% (Î 95%: 8,2-0,6). La 23 pacienți a fost necesară efectuarea tratamentului pe întreaga durată a studiului pentru a se preveni decesul vreunui pacient din cauza unui eveniment cardiovascular sau spitalizare pentru tratamentul în caz de insuficiență cardiacă. Criteriul final de evaluare mixt format din mortalitatea de toate cauzele sau din prima spitalizare pentru ICC a fost, de asemenea, redus semnificativ în cazul administrării candesartanului RR 0,87, 95%: 0,78-0,98, $p = 0,021$). Ambele componente ale acestui criteriu final de evaluare mixt, mortalitatea și morbiditatea (spitalizarea pentru ICC) au contribuit la efectele favorabile ale administrării candesartanului. Tratamentul cu candesartan cilexetil a dus la o ameliorare a clasei funcționale NYHA ($p = 0,020$).

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

Mortalitatea de toate cauzele nu a fost semnificativă statistic în cazul examinării separate a tuturor celor trei studii CHARM. Cu toate acestea, mortalitatea de toate cauzele a fost, de asemenea, evaluată în cazul populațiilor reunite, în cazul CHARM-Alternative și CHARM-Added, RR 0,88 (Î 95%: 0,79-0,98, $p = 0,018$) și în cazul tuturor celor trei studii, RR 0,91 (Î 95%: 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Efectele benefice ale administrării candesartanului au fost constatate indiferent de vârstă, sex și de medicația asociată. Administrarea candesartanului a fost, de asemenea, eficientă la pacienții care utilizau atât beta-blocante cât și inhibitori ai ECA în același timp și beneficiul a fost obținut, în doză țintă recomandată de ghidurile de tratament, indiferent dacă pacienții utilizau sau nu inhibitori ai ECA.

La pacienții cu ICC și cu deteriorare a funcției sistolice a ventriculului stâng (fracția de ejeție a ventriculului stâng, FEVS $\leq 40\%$), candesartan a determinat scăderea rezistenței vasculare sistemice și a presiunii capilare pulmonare, creșterea activității reninei plasmatice și a concentrației plasmatice a angiotensinei II și scăderea concentrațiilor de aldosteron.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrare pe cale orală, candesartan 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 de candesartan, comparată cu aceeași soluție orală este de aproximativ 34%, cu variații foarte mici. Biodisponibilitatea absolută estimată a comprimatului este astfel de 14%. Concentrația serică maximă medie (C_{max}) este atinsă la 3-4 ore după administrarea comprimatului. Concentrațiile serice de candesartan cresc liniar odată cu creșterea dozelor administrate, cuprinse în intervalul dozelor terapeutice. Nu s-au observat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește farmacocinetica candesartanului. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a candesartanului nu este afectată semnificativ de alimente.

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

Biodisponibilitatea candesartanului nu este afectată de alimente.

Metabolizare și eliminare

Candesartanul se elimină sub formă nemodificată, în principal, pe cale urinară și biliară și doar într-o mai mică măsură se elimină prin metabolizare hepatică (CYP2C9). Studiile disponibile referitoare la interacțiuni indică lipsa efectului asupra CYP2C9 și CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu este de așteptat apariția unor interacțiuni *in vivo* cu medicamentele cu metabolizare dependentă de izoenzimele citocromului P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al candesartanului este de aproximativ 9 ore. Nu se acumulează în urma administrării de doze repetate.

Clearance-ul plasmatic total al candesartanului este de aproximativ 0,37 ml/min/kg, iar clearance-ul renal este de aproximativ 0,9 ml/min/kg. Eliminarea renală a candesartanului se face 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 excretă în urină, sub formă de candesartan și 7% sub formă de metabolit inactiv, în timp ce aproximativ 56% din doză se regăsește în materiile fecale sub formă de candesartan și 10% sub formă de metabolit inactiv.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani), valorile C_{max} și ASC ale candesartanului sunt crescute cu aproximativ 50% și respectiv 80% comparativ cu cele observate la subiecții tineri. Cu toate acestea, răspunsul tensiunii arteriale și incidența evenimentelor adverse sunt similare după o doză de Atacand administrată la pacienții tineri și vârstnici (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, valorile C_{max} și ASC ale candesartanului au crescut, pe durata administrării de doze repetate, cu aproximativ 50% și respectiv 70%, dar valoarea $t_{1/2}$ nu a suferit modificări, comparativ cu cea observată la pacienții cu funcție renală normală. Modificările corespunzătoare observate la pacienții cu insuficiență renală severă au fost de aproximativ 50%, respectiv 110%. $T_{1/2}$ terminal al candesartanului aproape s-a dublat la pacienții cu insuficiență renală severă. Valoarea ASC a candesartanului observată la pacienții cărora li se efectuează hemodializă a fost similară cu cea observată la pacienții cu insuficiență renală severă.

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

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale candesartan au fost evaluate la copii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani și între 6 și 17 ani în două studii cu unidoză cu privire la farmacocinetică.

10 copii cu vârsta între 1 și 6 ani cu greutatea între 10 și <25 kg au primit o doză unică de 0,2 mg/kg, suspensie orală. Nu a existat o corelație între C_{max} și ASC cu vârsta sau greutatea. Nu au fost colectate date referitoare la clearance; prin urmare, posibilitatea corelării clearance-ului cu greutate/vârsta la această populație este necunoscută.

22 copii cu vârsta între 6 și 17 ani au utilizat o doză unică de un comprimat de 16 mg. Nu a existat o corelație între C_{max} și ASC cu vârsta. Totuși, greutatea pare să fie corelată semnificativ cu C_{max} ($p=0,012$) și ASC ($p=0,011$). Nu au fost colectate date referitoare la clearance; prin urmare, posibilitatea corelării clearance-ului cu greutate/vârsta la această populație este necunoscută.

Copiii și adolescenții >6 ani au avut expuneri similare cu ale adulților la aceleași doze.

Farmacocinetica candesartan nu a fost investigată la copii cu vârsta <1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a existat nicio dovadă de toxicitate de organ țintă sau de toxicitate sistemică anormală la dozele utilizate în clinică. În studiile preclinice de siguranță, candesartan a avut efecte asupra parametrilor renali și eritrocitari în cazul administrării dozelor mari la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Candesartanul a determinat o scădere a valorilor parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobinei, hematocrit). Efectele asupra rinichilor (cum sunt nefrita interstițială, distensia tubulară, formarea cilindrilor bazofili, creșterea concentrației plasmatice a ureei și creatininei) au fost induse de candesartan, putându-se datora efectului hipotensiv care determină modificări ale perfuziei renale. Mai mult decât atât, candesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de acțiunea farmacologică a candesartanului. Pentru dozele terapeutice de candesartan administrate la om, hiperplazia/hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare nu pare a avea vreo relevanță.

În studiile nonclinice la pui și șoareci tineri cu tensiune arterială normală, candesartan a cauzat reducerea greutății corporale și greutății inimii. Similar animalelor adulte, se consideră că aceste efecte rezultă din acțiunea farmacologică a candesartan. La cea mai mică doză de 10 mg/kg expunerea la candesartan a fost între 12 și 78 ori valorile găsite la copii cu vârsta între 1 to și 6 ani care au utilizat o doză de candesartan cilexetil de 0,2 mg/kg și de 7 până la 54 ori față de cele găsite la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, care au utilizat o doză de candesartan cilexetil de 16 mg. Întrucât nu s-a observat intensitatea efectului în aceste studii, marja de siguranță pentru efectele asupra greutății inimii și relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

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

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

Nu a existat nicio dovadă de carcinogenitate.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol critic în dezvoltarea rinichilor *in utero*. S-a demonstrat că blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron duce la dezvoltarea anormală a rinichilor la șoarecii foarte tineri. Administrarea de medicamente care acționează direct asupra

sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate altera dezvoltarea normală a rinichilor. De aceea, copiilor sub 1 an nu trebuie să li se administreze Atacand (vezi pct. 4.3).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carboximetilceluloză calcică
Hidroxiopropilceluloză
Oxid roșu de fer (E 172)
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Amidon de porumb
Macrogol 8000

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

Cutii cu blistere PVC-PVDC/Al cu 7, 14, 28, 30, 56, 90 și 98 comprimate.

Flacoane din PEÎD cu 100 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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

6232/2014/01-08
6233/2014/01-08
6234/2014/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire autorizație Martie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025