

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Candesartan Farmoz, 4 mg comprimidos
Candesartan Farmoz, 8 mg comprimidos
Candesartan Farmoz, 16 mg comprimidos
Candesartan Farmoz, 32 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

4 mg: Cada comprimido contém 4 mg de candesartan cilexetil
8 mg: Cada comprimido contém 8 mg de candesartan cilexetil
16 mg: Cada comprimido contém 16 mg de candesartan cilexetil
32 mg: Cada comprimido contém 32 mg de candesartan cilexetil

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido de 4 mg contém:

Lactose - 95,06 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Sódio - 0,18 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio e docusato sódico).

Cada comprimido de 8 mg contém:

Lactose - 190,12 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Sódio - 0,35 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio e docusato sódico).

Cada comprimido de 16 mg contém:

Lactose - 181,73 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Sódio - 0,35 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio e docusato sódico).

Cada comprimido de 32 mg contém:

Lactose - 363,46 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Sódio - 0,71 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio e docusato sódico).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Os comprimidos de Candesartan Farmoz 4 mg são redondos (6,7 mm de diâmetro), de cor branca, biconvexos, com ranhura em ambas as faces e marcados com CC numa das faces e 04 na outra face.

Os comprimidos de Candesartan Farmoz 8 mg são redondos (9,5 mm de diâmetro), de cor branca, biconvexos, com ranhura em ambas as faces e marcados com CC numa das faces e 08 na outra face.

Os comprimidos de Candesartan Farmoz 16 mg são redondos (9,5 mm de diâmetro), de cor vermelha, biconvexos, com ranhura em ambas as faces e marcados com CC numa das faces e 16 na outra face.

Os comprimidos de Candesartan Farmoz 32 mg são elípticos (16 mm de comprimento), de cor vermelha, biconvexos, com ranhura em ambas as faces e marcados com CC numa das faces e 32 na outra face.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Candesartan Farmoz é indicado para:

- O tratamento da hipertensão primária em adultos.
- O tratamento da hipertensão em crianças e adolescentes com idade entre 6 e <18 anos.
- O tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$) quando os inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) não são tolerados ou como terapêutica associada a inibidores da ECA em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, apesar da terapêutica otimizada, quando os antagonistas dos recetores mineralocorticoides não são tolerados (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia na Hipertensão

A dose inicial recomendada e a dose de manutenção habitual de Candesartan Farmoz é de 8 mg uma vez por dia. A maior parte do efeito anti-hipertensor é atingido em 4 semanas. Em alguns doentes cuja pressão arterial não é devidamente controlada, a dose pode ser aumentada para 16 mg uma vez por dia e para um máximo de 32 mg uma vez por dia. A terapêutica deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Candesartan Farmoz pode também ser administrado com outros agentes anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). A associação da hidroclorotiazida demonstrou ter um efeito anti-hipertensor aditivo com várias doses de Candesartan Farmoz.

População idosa

Não é necessário um ajuste da dose inicial em doentes idosos.

Doentes com depleção do volume intravascular

Em doentes em risco de hipotensão, pode ser considerada uma dose inicial de 4 mg, nomeadamente nos doentes com possível depleção do volume (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

A dose inicial é de 4 mg em doentes com compromisso renal, incluindo doentes a fazer hemodiálise. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta. A experiência em doentes com compromisso renal muito grave ou em fase terminal (Clcreatinina < 15 ml/min) é limitada (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

É recomendada uma dose inicial de 4 mg uma vez por dia em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A dose pode ser ajustada de acordo com

a resposta. Candesartan Farmoz é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave e/ou colestase (ver secções 4.3 e 5.2).

Doentes de raça negra

O efeito anti-hipertensor de candesartan é menos pronunciado em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças. Consequentemente, pode ser necessário recorrer com maior frequência, ao aumento da dose de Candesartan Farmoz e à terapêutica concomitante para controlar a pressão arterial em doentes de raça negra, do que nos doentes de outras raças (ver secção 5.1).

População pediátrica

Crianças e adolescentes com idade entre 6 e < 18 anos:

A dose inicial recomendada é 4 mg uma vez por dia.

- Para doentes com peso < 50 kg: Em doentes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente, a dose pode ser aumentada para um máximo de 8 mg uma vez por dia.

- Para doentes com peso \geq 50 kg: Em doentes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente, a dose pode ser aumentada para 8 mg uma vez por dia, e se necessário para 16 mg uma vez por dia (ver secção 5.1).

Doses acima de 32 mg não foram estudadas em doentes pediátricos.

Grande parte do efeito anti-hipertensor é atingido em 4 semanas.

Para crianças com possível depleção do volume intravascular (p.ex., doentes tratados com diuréticos, particularmente aqueles que têm compromisso da função renal), o tratamento com Candesartan Farmoz deve ser iniciado sob estreita supervisão médica e deve ser considerada uma dose inicial mais baixa do que a dose inicial habitual mencionada acima (ver secção 4.4).

Candesartan Farmoz não foi estudado em crianças com taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.4).

Doentes pediátricos de raça negra

O efeito anti-hipertensor de candesartan é menos pronunciado em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças (ver secção 5.1).

Crianças com idade entre 1 ano e < 6 anos

- A segurança e eficácia em crianças com idade entre 1 e < 6 anos de idade não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1 mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

- Candesartan Farmoz é contraindicado em crianças com idade inferior a 1 ano (ver secção 4.3).

Posologia na Insuficiência Cardíaca

A dose inicial recomendada de Candesartan Farmoz é usualmente de 4 mg uma vez por dia. O aumento da dose até à dose alvo de 32 mg uma vez por dia (dose máxima) ou até à dose mais alta tolerada, é efetuado por duplicação da dose a intervalos de pelo menos 2 semanas (ver secção 4.4). A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal, incluindo a monitorização dos níveis séricos de creatinina e potássio.

Candesartan Farmoz pode ser administrado com outro tratamento para a insuficiência cardíaca, incluindo inibidores da ECA, bloqueadores beta, diuréticos e digitálicos ou as associações destes medicamentos. Candesartan Farmoz pode ser administrado concomitantemente com um inibidor da ECA em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, apesar da terapêutica padrão ótima da insuficiência cardíaca, quando os antagonistas dos recetores mineralocorticoides não são tolerados. A associação de um inibidor da ECA, um diurético poupador de potássio e Candesartan Farmoz não é recomendada e deve ser apenas considerada após avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Populações especiais de doentes

Não é necessário um ajuste da dose inicial em doentes idosos ou em doentes com depleção do volume intravascular ou compromisso renal ou compromisso hepático ligeiro a moderado.

População Pediátrica

A segurança e eficácia de Candesartan Farmoz não foram estabelecidas em crianças com idade compreendida entre o nascimento e 18 anos no tratamento da insuficiência cardíaca. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Candesartan Farmoz deve ser administrado uma vez por dia com ou sem alimentos. A biodisponibilidade de candesartan não é afetada pelos alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao candesartan cilexetil ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4. e 4.6.).

Compromisso hepático grave e/ou colestase.

Crianças com idade inferior a 1 ano (ver secção 5.3).

O uso concomitante de Candesartan Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas do recetor da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). Desta forma, o duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos

recetores da angiotensina II ou aliscireno não é recomendado (ver secções 4.5 e 5.1). Se a terapêutica para duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Compromisso renal

Como acontece com outros agentes que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, podem ser antecipadas alterações da função renal em doentes suscetíveis tratados com Candesartan Farmoz.

Quando Candesartan Farmoz é utilizado em doentes hipertensos com compromisso renal, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. A experiência em doentes com compromisso renal muito grave ou em fase terminal é limitada (Clcreatinina < 15 ml/min). Nestes doentes Candesartan Farmoz deve ser cuidadosamente doseado e acompanhado da monitorização cuidadosa da pressão arterial.

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir avaliações periódicas da função renal, especialmente em doentes idosos com idade igual ou superior a 75 anos e em doentes com compromisso da função renal. Durante o ajuste da dose de Candesartan Farmoz, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de creatinina e potássio. Os ensaios clínicos na insuficiência cardíaca não incluíram doentes com creatinina sérica > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Utilização em doentes pediátricos, incluindo doentes com compromisso renal

Candesartan Farmoz não foi estudado em crianças com uma taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.2).

Terapêutica concomitante com um inibidor da ECA na insuficiência cardíaca

O risco de reações adversas, especialmente hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda), pode aumentar quando Candesartan Farmoz é usado em associação com um inibidor da ECA. A associação tripla de um inibidor da ECA, um antagonista dos recetores mineralocorticoides e candesartan também não é recomendada. O uso destas associações deve estar sob supervisão de um especialista e sujeito a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Hemodiálise

Durante a diálise, a pressão arterial pode estar particularmente sensível ao bloqueio dos recetores-AT1, como consequência do volume plasmático reduzido e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, Candesartan Farmoz deve ser cuidadosamente doseado e acompanhado de uma cuidadosa monitorização da pressão arterial em doentes a fazer hemodiálise.

Estenose arterial renal

Medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs II), podem aumentar a ureia sanguínea e a creatinina sérica em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria de rim único.

Transplante renal

A evidência clínica sobre a administração de Candesartan Farmoz em doentes submetidos a transplante renal é limitada.

Hipotensão

Durante o tratamento com Candesartan Farmoz, pode ocorrer hipotensão em doentes com insuficiência cardíaca. Pode também ocorrer em doentes hipertensos com depleção do volume intravascular, nomeadamente nos que são tratados com doses elevadas de diuréticos. Deve ser tida precaução ao iniciar a terapêutica e a hipovolemia deve ser corrigida atempadamente.

Para crianças com possível depleção do volume intravascular (p.ex. doentes tratados com diuréticos, particularmente aqueles com compromisso da função renal), o tratamento com Candesartan Farmoz deve ser iniciado sob estreita supervisão médica e deve ser considerada uma dose inicial mais baixa (ver secção 4.2).

Anestesia e cirurgia

Durante a anestesia e a cirurgia, pode ocorrer hipotensão em doentes tratados com antagonistas da angiotensina II, devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, a hipotensão pode ser grave, justificando o uso de soros intravenosos e/ou vasopressores.

Estenose aórtica e da válvula mitral (miocardiopatia obstrutiva hipertrófica)

Tal como com outros vasodilatadores, está indicado um cuidado especial nos doentes que sofram de estenose aórtica ou da válvula mitral hemodinamicamente relevantes ou de miocardiopatia obstrutiva hipertrófica.

Hiperaldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, não se recomenda a utilização de Candesartan Farmoz nesta população.

Hipercaliemia

A utilização concomitante de Candesartan Farmoz com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio (p.ex., heparina, cotrimoxazol também conhecido como trimetoprim/sulfametoxazol) pode levar a aumentos do potássio sérico em doentes hipertensos. A monitorização do potássio deve ser realizada quando apropriado.

Nos doentes com insuficiência cardíaca tratados com Candesartan Farmoz pode ocorrer hipercaliemia. Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico. A associação de um inibidor da ECA, um diurético poupador de potássio (p.ex., espironolactona) e Candesartan Farmoz não é recomendada e deve ser considerada apenas depois de uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

Geral

Em doentes cujo tónus vascular e a função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ex., doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal), o tratamento com outros medicamentos que afetam este sistema tem sido associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda. Não pode ser excluída a possibilidade de ocorrerem efeitos semelhantes com os ARAs II. Tal como com qualquer agente anti-hipertensor, a descida excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cerebrovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

O efeito anti-hipertensor de candesartan pode ser potenciado por outros medicamentos com capacidade de diminuir a pressão arterial, quer quando prescritos como anti-hipertensores quer quando prescritos para outras indicações.

Excipientes

Candesartan Farmoz contém lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Candesartan Farmoz contém sódio.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Gravidez

Os ARAs II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAs II seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiem engravidar deve ser alterado para um tratamento anti-hipertensor alternativo, cujo perfil de segurança de utilização na gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAs II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

Em doentes pós-menarca a possibilidade de gravidez deve ser avaliada numa base regular. Para evitar o risco de exposição durante a gravidez deve ser dada informação adequada e/ou devem ser tomadas medidas (ver secções 4.3 e 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os compostos investigados nos estudos de farmacocinética clínica incluem hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (nomeadamente, etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipina e enalapril. Não foram identificadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas com estes medicamentos.

A utilização concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos (por ex.,

heparina) pode aumentar os níveis de potássio. A monitorização do potássio deve ser realizada quando apropriado (ver secção 4.4).

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas do lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. Pode ocorrer um efeito semelhante com os ARAs II. Não se recomenda a utilização de candesartan com lítio. Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Quando os ARAs II são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (p.ex., inibidores seletivos da COX-2; ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não-seletivos) pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor.

Tal como com os inibidores da ECA, a utilização concomitante dos ARAs II e AINEs pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com função renal diminuída pré-existente. A associação deverá ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e posteriormente de uma forma periódica.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A administração de ARAs II não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de ARAs II está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos ARAs II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAs II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança de utilização durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAs II

deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa.

A exposição à terapêutica com ARAs II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal no humano (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a ARAs II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e do crânio.

Os lactentes cujas mães tenham estado expostas a ARAs II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Candesartan Farmoz durante a amamentação, a terapêutica com Candesartan Farmoz não é recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja estabelecido, especialmente durante a amamentação de recém-nascidos ou de recém-nascido pré-termo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de candesartan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, deverá ter-se em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou fadiga durante o tratamento com Candesartan Farmoz.

4.8 Efeitos indesejáveis

Tratamento da Hipertensão

Em estudos clínicos controlados as reações adversas foram ligeiras e transitórias. A incidência global de acontecimentos adversos não mostrou qualquer associação com a dose ou a idade. A suspensão do tratamento devido a acontecimentos adversos foi semelhante com candesartan cilexetil (3,1%) e com placebo (3,2%).

Na análise agrupada de dados de ensaios clínicos de doentes hipertensos, as reações adversas com candesartan cilexetil foram definidas com base numa incidência de acontecimentos adversos, com candesartan cilexetil, superior a pelo menos 1% em relação à incidência observada com placebo. De acordo com esta definição, as reações adversas notificadas com mais frequência foram tonturas/vertigens, cefaleias e infeção respiratória.

A tabela abaixo apresenta as reações adversas resultantes de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

As frequências usadas nas tabelas ao longo da secção 4.8 são: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção respiratória
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia, neutropenia e agranulocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros	Hipercaliemia, hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas/vertigens, cefaleia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Tosse
Doenças gastrointestinais	Muito raros	Náuseas
	Desconhecido	Diarreia
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Aumento das enzimas hepáticas, alteração da função hepática ou hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito raros	Angioedema, erupção cutânea, urticária, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito raros	Dorsalgia, artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Compromisso renal, incluindo insuficiência renal em doentes suscetíveis (ver secção 4.4)

Resultados laboratoriais

Em geral, não há influências clinicamente importantes de Candesartan Farmoz nos parâmetros laboratoriais de rotina. Tal como para outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram observadas pequenas diminuições da hemoglobina. Habitualmente, não é necessária a monitorização de rotina dos parâmetros laboratoriais para doentes a tomar Candesartan Farmoz. No entanto, em doentes com compromisso renal, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e de creatinina.

População pediátrica

A segurança de candesartan cilexetil foi monitorizada em 255 crianças e adolescentes hipertensos, com idade entre 6 e < 18 anos, durante um estudo de eficácia clínica de 4 semanas e um estudo aberto de 1 ano (ver secção 5.1). Em quase todas as classes de sistemas de órgãos, a frequência de acontecimentos adversos em crianças estão dentro dos intervalos frequentes/pouco frequentes. Embora a natureza e a gravidade dos acontecimentos adversos sejam idênticas aos dos adultos (ver tabela acima), a frequência de todos os acontecimentos adversos é superior em crianças e adolescentes, particularmente para:

- Cefaleia, tonturas, e infeção das vias respiratórias superiores, são "muito frequentes" (ie. $\geq 1/10$) em crianças e "frequentes" ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) em adultos.
- Tosse é "muito frequente" (ie. $> 1/10$) em crianças e "muito raro" ($< 1/10.000$) em adultos.

- Erupção cutânea é "frequente" (ie. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) em crianças e "muito raro" ($< 1/10.000$) em adultos.

- Hipercaliemia, hiponatremia e função hepática anormal são "pouco frequentes" ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) em crianças e "muito raros" ($< 1/10.000$) em adultos.

- Arritmia sinusal, nasofaringite, pirexia são "frequentes" (ie. $> 1/100$ a $< 1/10$) e dor orofaríngea é "muito frequente" (ie. $\geq 1/10$) em crianças mas não foram notificadas em adultos. No entanto, são doenças temporárias e generalizadas na infância.

O perfil de segurança global para candesartan cilexetil em doentes pediátricos não difere significativamente do perfil de segurança em adultos.

Tratamento da Insuficiência Cardíaca

O perfil de experiências adversas de Candesartan Farmoz em doentes adultos com insuficiência cardíaca foi consistente com a farmacologia do fármaco e com o estado de saúde dos doentes. No programa clínico CHARM, comparando Candesartan Farmoz em doses até 32 mg (n=3.803) com placebo (n=3.796), 21,0% do grupo de candesartan cilexetil e 16,1% do grupo de placebo suspenderam o tratamento devido a acontecimentos adversos. As reações adversas notificadas com mais frequência foram: hipercaliemia, hipotensão e compromisso renal. Estes acontecimentos foram mais frequentes em doentes com idade superior a 70 anos, diabéticos ou doentes tratados com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, em particular um inibidor da ECA e/ou espironolactona.

A tabela abaixo apresenta as reações adversas resultantes de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia, neutropenia e agranulocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercaliemia
	Muito raros	Hiponatremia
Doenças do sistema nervoso	Muito raros	Tonturas, cefaleia
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Tosse
Doenças gastrointestinais	Muito raros	Náuseas
	Desconhecido	Diarreia
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Aumento das enzimas hepáticas, alteração da função hepática ou hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito raros	Angioedema, erupção cutânea, urticária, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito raros	Dorsalgia, artralgia, mialgia

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeito Indesejável
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, incluindo insuficiência renal em doentes suscetíveis (ver secção 4.4)

Resultados laboratoriais

Hipercaliemia e compromisso renal são frequentes em doentes tratados com Candesartan Farmoz para a indicação de insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de creatinina e de potássio (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Com base em considerações farmacológicas, é provável que hipotensão sintomática e tonturas sejam as principais manifestações de sobredosagem. Em casos isolados de sobredosagem (até 672 mg de candesartan cilexetil) a recuperação de um doente adulto decorreu sem quaisquer problemas.

Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática, deverá ser instituído tratamento sintomático e proceder-se à monitorização dos sinais vitais. O doente deve ser colocado em decúbito dorsal com as pernas elevadas. Se estas medidas forem insuficientes, deve ser aumentado o volume plasmático administrando uma perfusão de, por exemplo, solução salina isotónica. Podem ser administrados medicamentos simpaticomiméticos, se as medidas atrás mencionadas não forem suficientes.

O candesartan não é removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 - Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Antagonistas dos recetores da angiotensina; Código ATC: C09CA06

Mecanismo de ação

A angiotensina II é a principal hormona vasoativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel na fisiopatologia da hipertensão, insuficiência cardíaca e outras perturbações cardiovasculares. Desempenha ainda um papel na patogénese da hipertrofia e lesão de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, tais como vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase salina e hídrica e estimulação do desenvolvimento celular, são mediados pelo recetor de tipo 1 (AT1).

Efeitos farmacodinâmicos

O candesartan cilexetil é um pró-fármaco adequado para administração oral. É rapidamente convertido na substância ativa, candesartan, por hidrólise do éster durante a absorção ao nível do trato gastrointestinal. O candesartan é um ARA II, seletivo para os recetores AT1, com forte ligação ao recetor e lenta dissociação do mesmo. Não apresenta atividade agonista.

O candesartan não inibe a ECA, que converte a angiotensina I em angiotensina II e degrada a bradiquinina. Não há qualquer efeito sobre a ECA nem potenciação de bradiquinina ou da substância P. Em ensaios clínicos controlados onde o candesartan foi comparado com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos doentes tratados com candesartan cilexetil. O candesartan não se liga nem bloqueia outros recetores hormonais ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos recetores de angiotensina II (AT1) resulta em aumentos, dependentes da dose, dos níveis da renina plasmática e dos níveis da angiotensina I e angiotensina II e numa descida da concentração plasmática de aldosterona.

Eficácia e segurança clínicas

Hipertensão

Na hipertensão, o candesartan provoca uma redução da pressão arterial de longa duração dependente da dose. A ação anti-hipertensora deve-se à diminuição da resistência sistémica periférica, sem que se verifique um aumento reflexo da frequência cardíaca. Não há indicação de hipotensão de primeira dose, grave ou exagerada, ou de qualquer efeito "rebound" após a suspensão do tratamento.

Após administração de uma dose única de candesartan cilexetil, o início do efeito anti-hipertensor ocorre geralmente no período de 2 horas. Com o tratamento contínuo, grande parte da redução da pressão arterial com qualquer dose, é geralmente atingida num período de quatro semanas, mantendo-se com o tratamento de longa duração. De acordo com uma meta-análise, o efeito adicional médio resultante do aumento da dose de 16 mg para 32 mg uma vez por dia foi reduzido. Tendo em consideração a variabilidade interindividual, pode-se esperar um efeito superior ao médio em alguns doentes. Candesartan cilexetil uma vez por dia proporciona uma redução eficaz e regular da pressão arterial ao longo de 24 horas, registando-se uma pequena diferença entre os efeitos máximos e mínimos no intervalo entre as administrações. O efeito anti-hipertensor e a tolerabilidade de candesartan e losartan foram comparados em dois estudos clínicos aleatorizados, em

dupla ocultação, num total de 1.268 doentes com hipertensão ligeira a moderada. A redução da pressão arterial no vale (sistólica/diastólica) foi de 13,1/10,5 mmHg com candesartan cilexetil 32 mg uma vez por dia e de 10,0/8,7 mmHg com losartan de potássio 100 mg uma vez por dia (a diferença na redução da pressão arterial foi de 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Quando candesartan cilexetil é utilizado em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução aditiva da pressão arterial. Um efeito anti-hipertensor aumentado é também observado quando candesartan cilexetil é associado a amlodipina ou felodipina.

Os medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona têm um efeito anti-hipertensor menos pronunciado nos doentes de raça negra (geralmente uma população com renina reduzida) do que nos doentes de outras raças. Esta situação aplica-se também ao candesartan. Num ensaio clínico aberto realizado em 5.156 doentes com hipertensão diastólica, a redução da pressão arterial durante o tratamento com candesartan foi significativamente menor em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

O candesartan aumenta o fluxo sanguíneo renal e, ou não tem efeito, ou aumenta a taxa de filtração glomerular, enquanto a resistência vascular renal e a fração de filtração são reduzidas. Num estudo clínico de 3 meses, realizado em doentes hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e microalbuminúria, o tratamento anti-hipertensor com candesartan cilexetil diminuiu a excreção urinária de albumina (relação albumina/creatinina, média de 30%, IC 95%, 15-42%). Atualmente, não há dados sobre o efeito de candesartan na progressão para a nefropatia diabética.

Os efeitos de candesartan cilexetil 8-16 mg (dose média 12 mg), uma vez por dia, na morbidade e mortalidade cardiovasculares foram avaliados num estudo clínico aleatorizado, com 4.937 doentes idosos (idade compreendida entre 70-89 anos; 21% com idade igual ou superior a 80 anos), com hipertensão ligeira a moderada, por um período médio de acompanhamento de 3,7 anos (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Os doentes foram tratados com o candesartan cilexetil ou placebo acompanhados de outro tratamento anti-hipertensor conforme necessário. No grupo de candesartan houve uma redução de 166/90 para 145/80 mmHg na pressão arterial e no grupo de controlo houve uma redução de 167/90 para 149/82 mmHg na pressão arterial. Não há uma diferença estatisticamente significativa no objetivo primário - eventos cardiovasculares major (mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral não-fatal e enfarte do miocárdio não-fatal). Registaram-se 26,7 eventos por 1000 doentes/ano no grupo tratado com candesartan versus 30,0 eventos por 1000 doentes/ano no grupo de controlo (risco relativo 0,89, IC 95% 0,75 a 1,06, $p = 0,19$).

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

População pediátrica - hipertensão

Os efeitos anti-hipertensores de candesartan foram avaliados em crianças hipertensas com idade entre 1 e < 6 anos e entre 6 e < 17 anos em dois estudos clínicos de 4 semanas, aleatorizados, multicêntricos, em dupla ocultação, com comparação de doses.

Em crianças com idade entre 1 e < 6 anos, 93 doentes, 74% dos quais tinham doença renal, foram aleatorizados para fazerem uma dose oral de candesartan cilexetil suspensão de 0,05, 0,20 ou 0,40 mg/kg uma vez por dia. O método principal da análise foi a variação média da pressão arterial sistólica (SBP) em função da dose. A SBP e a pressão arterial diastólica (DBP) diminuíram 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg desde o valor inicial ao longo das três doses de candesartan cilexetil. No entanto, uma vez que não houve grupo placebo, a verdadeira magnitude do efeito na pressão arterial permanece incerto, o qual dificulta uma avaliação conclusiva da relação benefício-risco nesta faixa etária.

Em crianças com idade entre 6 e < 17 anos, 240 doentes foram aleatorizados para fazerem placebo ou doses baixas, médias ou elevadas de candesartan cilexetil numa relação de 1: 2: 2: 2. Para crianças com peso < 50 kg, as doses de candesartan cilexetil foram de 2, 8 ou 16 mg uma vez por dia. Em crianças com peso > 50 kg, as doses de candesartan foram de 4, 16 ou 32 mg uma vez por dia. Candesartan em doses combinadas reduziu a SiSBP em 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) e a SiDBP ($p = 0,0029$) em 6,6 mmHg, relativamente aos valores iniciais. No grupo placebo, houve também uma redução de 3,7 mmHg na SiSBP ($p = 0,0074$) e 1,80 mmHg para

a SiDBP ($p=0,0992$) relativamente aos valores iniciais. Apesar do elevado efeito placebo, todas as doses individuais de candesartan (e todas as doses combinadas) foram significativamente superiores ao placebo. A resposta máxima na redução da pressão arterial em crianças abaixo e acima dos 50 kg, foi alcançada com doses de 8 mg e 16 mg, respetivamente, e o efeito estabilizou após este ponto.

Dos doentes aleatorizados, 47% eram de raça negra e 29% eram do sexo feminino; a idade média +/- desvio padrão (SD) foi 12,9 +/- 2,6 anos. Em crianças com idade entre 6 e <17 anos houve uma tendência para um menor efeito sobre a pressão arterial em doentes de raça negra em comparação com doentes de outras raças.

Insuficiência Cardíaca

O tratamento com candesartan cilexetil reduz a mortalidade, reduz as hospitalizações por insuficiência cardíaca e melhora os sintomas em doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda conforme observado no programa Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Este programa de estudos controlados com placebo, em dupla ocultação em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) de classe funcional II a IV da NYHA e consistiu em três estudos separados: CHARM-Alternative ($n=2.028$) em doentes com FEVE $\leq 40\%$ não tratados com um inibidor da ECA devido a intolerância (principalmente devido à ocorrência de tosse, 72%); CHARM-Added ($n=2.548$) em doentes com FEVE $\leq 40\%$ e tratados com um inibidor da ECA e CHARM-Preserved ($n=3.023$) em doentes com FEVE $> 40\%$. Os doentes submetidos inicialmente a uma terapêutica otimizada para a ICC foram distribuídos aleatoriamente para o grupo placebo ou para o grupo candesartan cilexetil (com uma titulação de 4 mg ou 8 mg uma vez por dia até 32 mg uma vez por dia ou à dose máxima tolerada, dose média de 24 mg), sendo acompanhados durante um período médio de 37,7 meses. Decorridos 6 meses de tratamento, 63% dos doentes que ainda se encontravam em tratamento com candesartan cilexetil (89%) eram tratados com a dose alvo de 32 mg.

No CHARM-Alternative, o parâmetro de avaliação final composto de mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por ICC registou uma redução significativa com candesartan comparativamente ao placebo, taxa de risco (HR) 0,77 (IC 95%: 0,67 a 0,89, $p<0,001$). Estes valores correspondem a uma redução do risco relativo de 23%. 33% dos doentes a tomar candesartan (IC 95%: 30,1 a 36,0) e 40% dos doentes no grupo placebo (IC 95%: 37,0 a 43,1) atingiram este parâmetro - diferença absoluta de 7,0% (IC 95%: 11,2 a 2,8). Catorze doentes necessitaram de tratamento ao longo do estudo, para prevenir a morte de um doente por acidente cardiovascular ou a hospitalização para tratamento de insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação final composto de mortalidade por todas as causas ou primeira hospitalização por ICC registou, também, uma redução significativa com candesartan, HR 0,80, (IC 95%: 0,70 a 0,92, $p=0,001$). 36,6% dos doentes a tomar candesartan (IC 95%: 33,7 a 39,7) e 42,7% dos doentes do grupo placebo (IC 95%: 39,6 a 45,8) atingiram este parâmetro - diferença absoluta de 6,0% (IC 95%: 10,3 a 1,8). As componentes mortalidade e morbilidade (hospitalização por ICC) destes parâmetros de avaliação final compostos, contribuíram para os efeitos favoráveis de

candesartan. O tratamento com candesartan cilexetil conduziu a uma melhoria na classe funcional da NYHA ($p=0,008$).

No CHARM-Added, o parâmetro de avaliação final composto de mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por ICC registou uma redução significativa com candesartan em comparação com placebo, HR 0,85, (IC 95%: 0,75 a 0,96, $p=0,011$). Estes valores correspondem a uma redução do risco relativo de 15%. 37,9% dos doentes a tomar candesartan (IC 95%: 35,2 a 40,6) e 42,3% dos doentes do grupo placebo (IC 95%: 39,6 a 45,1) atingiram este parâmetro - diferença absoluta de 4,4% (IC 95%: 8,2 a 0,6). Vinte e três doentes necessitaram de tratamento ao longo do estudo, para prevenir a morte de um doente por evento cardiovascular ou a hospitalização para tratamento de insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação final composto de mortalidade por todas as causas ou primeira hospitalização por ICC registou, também, uma redução significativa com candesartan, HR 0,87 (IC 95%: 0,78 a 0,98, $p=0,021$). 42,2% dos doentes a tomar candesartan (IC 95%: 39,5 a 45,0) e 46,1% dos doentes do grupo placebo (IC 95%: 43,4 a 48,9) atingiram este parâmetro - diferença absoluta de 3,9% (IC 95%: 7,8 a 0,1). As componentes mortalidade e morbidade destes parâmetros de avaliação final compostos, contribuíram para os efeitos favoráveis de candesartan. O tratamento com candesartan cilexetil conduziu a uma melhoria da classe funcional de NYHA ($p=0,020$).

No CHARM-Preserved, não foi atingida uma redução estatisticamente significativa no parâmetro de avaliação final composto de mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por ICC, HR 0,89 (IC 95%: 0,77 a 1,03, $p=0,118$).

A mortalidade por todas as causas não foi estatisticamente significativa quando avaliada isoladamente em cada um dos três estudos CHARM. No entanto, a mortalidade por todas as causas foi também avaliada nas populações agrupadas, CHARM-Alternative e CHARM-Added, HR 0,88 (IC 95%: 0,79 a 0,98, $p=0,018$) e nos três estudos, HR 0,91 (IC 95%: 0,83 a 1,00, $p=0,055$).

Os efeitos benéficos de candesartan foram consistentes independentemente da idade, sexo ou medicação concomitante. O candesartan foi também eficaz em doentes tratados em simultâneo com bloqueadores beta e inibidores da ECA, e o benefício foi obtido independentemente dos doentes serem, ou não, tratados com inibidores da ECA nas doses alvo recomendadas pelas normas orientadoras.

Em doentes com ICC e diminuição da função sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção ventricular esquerda, FEVE $\leq 40\%$), o candesartan reduz a resistência vascular sistémica e a pressão capilar pulmonar, aumenta a atividade da renina plasmática e a concentração de angiotensina II, e reduz os níveis de aldosterona.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após administração oral, o candesartan cilexetil é convertido na substância ativa candesartan. A biodisponibilidade absoluta de candesartan é de aproximadamente 40%, após a administração de uma solução oral de candesartan cilexetil. A biodisponibilidade relativa da formulação em comprimidos em comparação com a

mesma solução oral é de aproximadamente 34%, registando-se uma variabilidade muito reduzida. A biodisponibilidade absoluta estimada do comprimido é, portanto, de 14%. O pico médio da concentração sérica (C_{max}) é atingido 3-4 horas após a toma do comprimido. As concentrações séricas de candesartan aumentam linearmente com o aumento das doses no intervalo de doses terapêuticas. Não se observaram quaisquer diferenças relacionadas com o género na farmacocinética de candesartan. A área sob a curva da concentração sérica versus tempo (AUC) de candesartan não é afetada de forma significativa pelos alimentos.

O candesartan apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas (superior a 99%). O volume de distribuição aparente de candesartan é de 0,1 l/kg.

A biodisponibilidade de candesartan não é afetada pelos alimentos.

Biotransformação e eliminação

O candesartan é eliminado principalmente, sob forma inalterada, por via urinária e biliar e apenas em menor extensão eliminado por metabolismo hepático (CYP2C9). Dados disponíveis de estudos de interação indicam não haver efeito no CYP2C9 e CYP3A4. Com base nos dados in vitro, não é expectável que ocorram interações in vivo com fármacos cujo metabolismo dependa das isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A semivida terminal de candesartan é cerca de 9 horas. Não se observa acumulação após a administração de doses múltiplas.

A depuração plasmática total de candesartan é cerca de 0,37 ml/min/kg, com uma depuração renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. A eliminação renal de candesartan ocorre tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. Após administração de uma dose oral de candesartan cilexetil marcado com ¹⁴C, cerca de 26% da dose é excretada na urina sob a forma de candesartan e 7% sob a forma do metabolito inativo, enquanto aproximadamente 56% da dose é recuperada nas fezes sob a forma de candesartan e 10% sob a forma de metabolito inativo.

Farmacocinética em populações especiais

Nos idosos (idade superior a 65 anos), a C_{max} e AUC de candesartan estão aumentadas em cerca de 50% e 80%, respetivamente, em comparação com os indivíduos jovens. Contudo, a resposta da pressão arterial e a incidência de acontecimentos adversos são semelhantes após a administração de uma mesma dose de Candesar[®] em doentes jovens e idosos (ver secção 4.2).

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, a C_{max}, e a AUC de candesartan aumentaram durante a administração repetida em cerca de 50% e 70%, respetivamente, não se registando alteração do t_{1/2} em comparação com doentes com função renal normal. As alterações correspondentes observadas em doentes com compromisso renal grave foram cerca de 50% e 110%, respetivamente. O t_{1/2} terminal de candesartan foi cerca do dobro em doentes com compromisso renal grave. A AUC de candesartan em doentes a fazer hemodiálise foi semelhante à dos doentes com compromisso renal grave.

Em dois estudos, ambos incluindo doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, registou-se um aumento da AUC média de candesartan de

aproximadamente 20% num dos estudos e 80% no outro estudo (ver secção 4.2). Não há experiência em doentes com compromisso hepático grave.

População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas de candesartan foram avaliadas em crianças hipertensas com idade entre 1 a < 6 anos e entre 6 a < 17 anos em dois estudos farmacocinéticos de dose única.

Em crianças com idade entre 1 a < 6 anos, 10 crianças com peso entre 10 a < 25 kg foram tratadas com uma dose única de 0,2 mg/kg, suspensão oral. Não houve correlação entre a C_{max} e a AUC com a idade ou peso. Não foram reunidos dados de depuração; portanto a possibilidade de uma correlação entre a depuração e o peso/idade nesta população é desconhecida.

Em crianças com idade entre 6 a < 17 anos, 22 crianças foram tratadas com uma dose única do comprimido de 16 mg. Não houve correlação entre a C_{max} e a AUC com a idade. No entanto, o peso parece estar correlacionado significativamente com a C_{max} (p=0,012) e a AUC (p=0,011). Não foram reunidos dados de depuração; portanto a possibilidade de uma correlação entre a depuração e o peso/idade nesta população é desconhecida.

Crianças com idade > 6 anos tiveram exposição idêntica à dos adultos que tomaram a mesma dose.

A farmacocinética de candesartan cilexetil não foi investigada em doentes pediátricos com idade < 1 ano.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não houve evidência de toxicidade sistémica anormal ou de toxicidade nos órgão-alvo com doses clinicamente relevantes. Em estudos de segurança pré-clínicos, doses elevadas de candesartan tiveram efeitos sobre os rins e os parâmetros dos glóbulos vermelhos nos ratinhos, ratos, cães e macacos. O candesartan provocou a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito). O candesartan induziu efeitos sobre os rins (tais como, nefrite intersticial, distensão tubular, túbulos basofílicos; concentrações plasmáticas elevadas de ureia e creatinina), os quais podem ser secundários ao efeito hipotensor, dando origem a alterações da perfusão renal. Adicionalmente, o candesartan induziu hiperplasia/hipertrofia das células justaglomerulares. Considerou-se que estas alterações foram causadas pela ação farmacológica de candesartan. Para doses terapêuticas de candesartan no ser humano, a hiperplasia/hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

Em estudos pré-clínicos em ratos recém-nascidos e juvenis normotensos, o candesartan causou uma redução no peso corporal e no peso do coração. Como nos animais adultos, estes efeitos consideram-se resultado da ação farmacológica de candesartan. A exposição ao candesartan na dose mais baixa de 10 mg/kg situou-se entre 12 e 78 vezes os níveis encontrados em crianças com idade entre 1 a < 6 anos que foram tratadas com candesartan cilexetil numa dose de 0,2 mg/kg e 7 a 54 vezes a encontrada em crianças com idade entre 6 a < 17 anos, que foram tratadas com candesartan cilexetil numa dose de 16 mg. A margem de segurança

para os efeitos no peso do coração e da relevância clínica desta observação é desconhecida, uma vez que o nível de efeito observado nestes estudos não foi identificado.

Foi observada toxicidade fetal numa fase tardia da gravidez (ver secção 4.6).

Os dados de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo indicam que candesartan não exerce atividade mutagénica ou clastogénica nas condições de prática clínica.

Não houve evidência de carcinogenicidade.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do rim in utero. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona demonstrou levar ao desenvolvimento anormal dos rins em ratinhos muito jovens. A administração de medicamentos que atuam diretamente sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode alterar o normal desenvolvimento renal. Portanto, as crianças com menos de 1 ano de idade não devem fazer tratamento com Candesartan Farmoz (ver secção 4.3).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Candesartan Farmoz 4 e 8 mg comprimidos
Docusato sódico
Laurilsulfato de sódio
Carmelose cálcica
Amido de milho pré-gelificado
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio.

Candesartan Farmoz 16 e 32 mg comprimidos
Docusato sódico
Laurilsulfato de sódio
Carmelose cálcica
Amido de milho pré-gelificado
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Óxido de ferro vermelho (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

4 mg e 8 mg: Não conservar acima de 30°C.

16 mg e 32 mg: O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de 4 mg, 8 mg, 16 mg e 32 mg de Candesartan Farmoz são acondicionados em blisters de PVC/PVDC-Alu contendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº-2
Abrunheira
2710-89 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5466750 – 7 comprimidos, 4 mg, blisters de PVC/PVDC-Alumínio

N.º de registo: 5466768 – 28 comprimidos, 4 mg, blisters de PVC/PVDC-Alumínio

N.º de registo: 5466776 – 7 comprimidos, 8 mg, blisters de PVC/PVDC-Alumínio

N.º de registo: 5466800 – 28 comprimidos, 8 mg, blisters de PVC/PVDC-Alumínio

N.º de registo: 5466818 – 56 comprimidos, 16 mg, blisters de PVC/PVDC-Alumínio

N.º de registo: 5466826 – 56 comprimidos, 32 mg, blisters de PVC/PVDC-Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de junho de 2012

Data da última renovação: 31 de março de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO