

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candepres, 8 mg, tabletki

Candepres, 16 mg, tabletki

Candepres, 32 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 8 mg

Każda tabletkę zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 66,09 mg laktozy jednowodnej i do 0,003 mg (0,0001 mmol) sodu.

Tabletki 16 mg

Każda tabletkę zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 132,18 mg laktozy jednowodnej i do 0,006 mg (0,0003 mmol) sodu.

Tabletki 32 mg

Każda tabletkę zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 264,35 mg laktozy jednowodnej i do 0,012 mg (0,0005 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki 8 mg

Różowa, nakrapiana, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę z wyciśniętym symbolem „8” po jednej stronie i z rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki 16 mg

Różowa, nakrapiana, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę z wyciśniętym symbolem „16” po jednej stronie i z rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki 32 mg

Różowa, nakrapiana, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę z wyciśniętym symbolem „32” po jednej stronie i z rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Candepres wskazany jest w:

- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych;
- leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat;

- leczeniu dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$), gdy inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) nie są tolerowane lub jako lek pomocniczy w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) u pacjentów z objawami niewydolności serca mimo optymalnej terapii, gdy leki z grupy antagonistów receptorów dla mineralokortykosteroidów nie są tolerowane (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Candepres wynosi 8 mg raz na dobę. Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których nie uzyska się wystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę i maksymalnie do 32 mg raz na dobę.

Leczenie należy dostosować w zależności od uzyskanych zmian ciśnienia tętniczego.

Candepres można również podawać razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że hydrochlorotiazyd zastosowany dodatkowo z różnymi dawkami produktu Candepres ma addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego

U pacjentów zagrożonych niedociśnieniem tętniczym, np. u pacjentów z hipowolemią, można rozważyć zastosowanie dawki początkowej 4 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od uzyskanej odpowiedzi. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) jest ograniczone, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę można dostosować w zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) z zastojem żółci stosowanie produktu Candepres jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci rasy czarnej

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Dlatego w celu uzyskania u nich kontroli ciśnienia tętniczego częściej może być konieczne zwiększanie dawki produktu Candepres i leczenie skojarzone (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do <18 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę.

- Pacjenci o masie ciała <50 kg: w razie nieuzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego dawkę można zwiększyć maksymalnie do 8 mg raz na dobę.
- Pacjenci o masie ciała ≥ 50 kg: w razie nieuzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę, a następnie w razie konieczności do 16 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

U dzieci i młodzieży nie badano dawek większych niż 32 mg.

Zasadnicze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni.

U dzieci, u których możliwe jest zmniejszenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego (np. pacjentów otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza z zaburzeniami czynności nerek), leczenie produktem leczniczym Candepres należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż zwykle zalecana (patrz punkt 4.4).

Nie badano działania kandesartanu u dzieci ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m² pc. (patrz punkt 4.4).

Dzieci rasy czarnej

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (patrz punkt 5.1).

Dzieci w wieku od poniżej 1 roku do <6 lat

- Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kandesartanu u dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.
- Stosowanie produktu Candepres u dzieci w wieku poniżej 1 roku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie w niewydolności serca

Zwykle zalecana dawka początkowa produktu Candepres wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę zwiększa się stopniowo do dawki docelowej 32 mg raz na dobę (dawka maksymalna) lub do największej dawki tolerowanej, przez podwajanie jej w odstępach co najmniej 2 tygodni (patrz punkt 4.4). Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek, w tym kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy.

Candepres można podawać razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami moczopędnymi i z glikozydami naparstnicy lub kombinacją wymienionych produktów leczniczych. Candepres można podawać razem z inhibitorem ACE pacjentom z objawami niewydolności serca mimo optymalnej standardowej terapii, gdy leki z grupy antagonistów receptorów dla mineralokortykosteroidów nie są tolerowane. Skojarzone stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas i produktu Candepres nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z hipowolemią, zaburzeniami czynności nerek lub lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Candepres w leczeniu niewydolności serca u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Brak dostępnych danych na ten temat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Candepres należy przyjmować raz na dobę, niezależnie od posiłków.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną kandesartanu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kandesartan cyleksetyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu Candepres z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren

jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1.

- Wiek pacjenta poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u wrażliwych pacjentów leczonych produktem Candepres można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek.

Jeśli Candepres jest stosowany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek, zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) jest ograniczone. U tych pacjentów dawkę produktu Candepres należy zwiększać ostrożnie, starannie kontrolując ciśnienie tętnicze krwi.

Ocena stanu klinicznego pacjentów z niewydolnością serca powinna obejmować okresową kontrolę czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas zwiększania dawki zalecane jest kontrolowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Badania kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca nie obejmowały pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy było większe niż 265 µmol/l (>3 mg/dl).

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca

Ryzyko reakcji niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zmniejszonej czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek), może się zwiększać w przypadku stosowania produktu Candepres w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się również terapii potrójnej z zastosowaniem inhibitora ACE, antagonisty receptora dla mineralokortykosteroidów i kandesartanu. Stosowanie takiego połączenia powinien nadzorować specjalista, a podczas leczenia należy często i ściśle kontrolować czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zmniejszonej czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Z tego względu nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Hemodializa

Podczas hemodializy ciśnienie tętnicze krwi może szczególnie silnie reagować na blokadę receptora AT₁ na skutek zmniejszonej objętości osocza i pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę produktu Candepres należy zwiększać ze szczególną ostrożnością, starannie kontrolując ciśnienie tętnicze.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIIRA), mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny

w surowicy pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Przeszczepienie nerki

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu Candepres u pacjentów, którzy przebyli zabieg przeszczepienia nerki, jest ograniczone.

Niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze podczas leczenia produktem Candepres. Niedociśnienie może również wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego, np. otrzymujących duże dawki leków moczopędnych. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i dążyć do wyrównania hipowolemii.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

Podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych antagonistami angiotensyny II może wystąpić niedociśnienie tętnicze z powodu zablokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. W bardzo rzadkich przypadkach niedociśnienie może być tak znaczne, że wymaga zastosowania płynów dożylnych i (lub) leków o działaniu presyjnym.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa zawężająca)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, albo kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, dlatego stosowanie u nich produktu Candepres nie jest zalecane.

Hiperkaliemia

Podawanie produktu Candepres jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, preparatami potasu, zamiennikami soli zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyną, kotrimoksazolem, znanym również jako trimetoprim z sulfametoksazolem), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli to wskazane.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem Candepres może występować hiperkaliemia. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Skojarzone stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolaktonu) i produktu Candepres nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i ryzyka.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, [w tym kandesartanem] notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie kandesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie ściany naczyniowej i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub istniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) leczenie innymi produktami leczniczymi, które wpływają na ten układ, wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia tętniczego, azotemii, skąpomoczu lub (rzadko) ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć

możliwości wystąpienia podobnych efektów po zastosowaniu leków z grupy AIIRA. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią lub chorobą niedokrwienną mózgu może prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie kandesartanu może być nasilone przez inne produkty lecznicze zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi, stosowane jako leki hipotensyjne lub w innych wskazaniach.

Ciąża

W okresie ciąży nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA). Z wyjątkiem przypadków wymagających dalszego stosowania leku z grupy AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

U pacjentek po okresie pokwitania należy regularnie oceniać możliwość istnienia ciąży. Pacjentkom należy udzielić odpowiedniej informacji i (lub) podjąć działania mające na celu zapobieganie ryzyku narażenia na kandesartan w okresie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stosowanie u dzieci i młodzieży, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano działania kandesartanu u dzieci ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m² pc. (patrz punkt 4.2).

U dzieci z możliwością zmniejszonej objętości płynu wewnątrznaczyniowego (np. pacjentów otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza z zaburzeniami czynności nerek) leczenie produktem leczniczym Candepres należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym i rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Szczególne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W farmakokinetycznych badaniach klinicznych oceniano następujące substancje: hydrochlorotiazyd, warfarynę, digoksynę, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol z lewonorgestrem), glibenklamid, nifedypinę i enalapryl. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych (np. heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli to wskazane (patrz punkt 4.4).

Podwójna blokada układu RAA przez leki z grupy AIIRA, inhibitory ACE lub aliskiren

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zmniejszona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE notowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Podobny skutek może mieć zastosowanie leków z grupy AIIRA,

dlatego nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Gdy leki z grupy AIIRA stosowane są jednocześnie z NLPZ (niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, tj. wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawkach >3 g/dobę oraz niewybiórcze NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie leków z grupy AIIRA i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz ryzyko zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszym zmniejszeniem wydolności nerek. Skojarzone leczenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentom należy zapewnić odpowiednie nawodnienie i rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania AIIRA w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu Candepres w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania, a preferowane jest stosowanie innych produktów, o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania podczas leczenia produktem Candepres zawrotów głowy lub znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Ogólna częstość działań niepożądanych nie była zależna od dawki ani wieku. Częstość rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetyl (3,1%) i w grupie placebo (3,2%).

Na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym działania niepożądane po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu zdefiniowano na podstawie częstości co najmniej o 1% większej niż w grupie otrzymującej placebo. Według tych kryteriów najczęściej notowanymi działaniami niepożadanymi były zawroty głowy pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, bóle głowy i zakażenie dróg oddechowych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość działań niepożądanych wymienionych w tabelach w tym rozdziale określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy (pochodzenia obwodowego lub ośrodkowego), ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Częstość nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Badania laboratoryjne

Na ogół nie stwierdzano klinicznie istotnego wpływu kandesartanu cyleksetylu na rutynowo oznaczane parametry laboratoryjne. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, stwierdzono niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Rutynowe kontrolowanie parametrów laboratoryjnych nie jest przeważnie konieczne u pacjentów otrzymujących Candepres. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu monitorowano w trakcie 4-tygodniowego badania oceniającego skuteczność oraz trwającego rok otwartego badania u 255 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do < 18 lat (patrz punkt 5.1). Notowane u dzieci działania niepożądane, dotyczące prawie wszystkich układów i narządów, występowały z częstością „częste”

lub „niezbyt częste”. Podczas, gdy rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i dorosłych są zbliżone (patrz tabela wyżej), to częstość wszystkich działań niepożądanych jest większa u dzieci i młodzieży, zwłaszcza:

- ♦ ból głowy, zawroty głowy i zakażenie górnych dróg oddechowych występują bardzo często ($\geq 1/10$) u dzieci i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dorosłych;
- ♦ kaszel występuje bardzo często ($\geq 1/10$) u dzieci i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) u dorosłych;
- ♦ wysypka występuje często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) u dorosłych;
- ♦ hiperkaliemia, hiponatremia i nieprawidłowa czynność wątroby występują niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dzieci i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) u dorosłych;
- ♦ arytmia zatokowa, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka występują często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), a ból jamy ustnej i gardła bardzo często ($\geq 1/10$) u dzieci, podczas gdy żadnego z tych działań nie notowano u dorosłych. Są to jednak przemijające i rozpowszechnione choroby wieku dziecięcego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania kandesartanu cyleksetylu u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych nie różni się znacząco.

Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych kandesartanu cyleksetylu u pacjentów z niewydolnością serca odpowiadał właściwościom farmakologicznym produktu leczniczego i zależał od stanu zdrowia pacjenta. W programie klinicznym CHARM, porównującym kandesartan cyleksetyl w dawkach do 32 mg (n=3803) z placebo (n=3796), u 21,0% osób z grupy otrzymującej kandesartan cyleksetyl i u 16,1% osób z grupy otrzymującej placebo przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek. Działania te występowały częściej u pacjentów powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza inhibitory ACE i (lub) spironolakton.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia
	Bardzo rzadko	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
	Bardzo rzadko	Nudności, obrzęk naczynioruchowy jelit
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Biegunka
	Bardzo rzadko	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Badania laboratoryjne

U pacjentów leczonych produktem Candepres z powodu niewydolności serca często występują hiperkaliemia i niewydolność nerek. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W oparciu o dane farmakologiczne można przypuszczać, że prawdopodobnymi objawami przedawkowania są jawne niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych doniesieniach dotyczących przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót do zdrowia przebiegał bez zakłóceń.

Postępowanie

W razie wystąpienia jawnego niedociśnienia tętniczego należy zastosować leczenie objawowe i monitorować parametry czynności życiowych. Pacjenta należy umieścić w pozycji leżącej na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość łóżyska naczyniowego przez podanie płynów dożylnych (np. izotonicznego roztworu chlorku sodu). Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne. Kandesartan cyleksetyl nie jest usuwany z organizmu metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści receptora angiotensyny II, proste
Kod ATC: C09CA06.

Mechanizm działania

Angiotensyna II jest najważniejszym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron, działającym na naczynia krwionośne. Odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i innych zaburzeń układu krążenia oraz ma znaczenie w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, zachodzą za pośrednictwem receptora typu 1 (AT₁).

Kandesartan cyleksetyl jest prolekiem przeznaczonym do podawania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego ulega szybkiej przemianie (przez hydrolizę estru) do substancji czynnej, kandesartanu. Kandesartan jest AIIRA o wybiórczym powinowactwie do receptora AT₁. Wiązanie z receptorem jest silne, z powolną dysocjacją połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Działania farmakodynamiczne

Kandesartan nie hamuje konwertazy angiotensyny, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i rozkłada bradykininę. Nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P. W trakcie kontrolowanych badań klinicznych porównujących

kandesartan cyleksetyl z inhibitorami konwertazy angiotensyny częstość kaszlu u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetyl była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych odgrywających istotną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT₁) powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długotrwałe zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest spowodowane zmniejszeniem obwodowego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia czynności serca. Brak danych wskazujących na znaczne lub nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia.

Początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu występuje przeważnie w ciągu 2 godzin. Jeśli lek podawany jest w sposób stały, pełne działanie hipotensyjne, niezależnie od dawki, uzyskiwane jest w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Zgodnie z danymi z metaanalizy, średni dodatkowy efekt po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę był niewielki. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można oczekiwać efektu większego niż przeciętny. Kandesartan cyleksetyl podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i jednostajne zmniejszenie ciśnienia tętniczego w ciągu doby, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych z udziałem 1268 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego przy minimalnym stężeniu leku wynosiło 13,1/10,5 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) w przypadku kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 w przypadku losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w zmniejszeniu ciśnienia wynosiła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu razem z hydrochlorotiazydem powoduje sumowanie się działania hipotensyjnego. Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się również podczas skojarzonego stosowania kandesartanu cyleksetylu z amlodypiną lub felodypiną.

Produkty lecznicze blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej (przeważnie o małej aktywności reninowej osocza) niż u pacjentów innych ras. Dotyczy to również kandesartanu. W eksperymentalnym badaniu klinicznym z jawną próbą u 5156 pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem rozkurczowym, zmniejszenie ciśnienia podczas leczenia kandesartanem cyleksetylem było istotnie mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (14,4/10,3 mmHg vs. 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach i albo nie zmienia, albo zwiększa współczynnik filtracji kłębuszkowej, zaś zmniejsza się nerkowy opór naczyniowy i frakcja filtracyjna. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią, leczenie kandesartanem cyleksetylem zmniejszało wydalanie albumin w moczu (stosunek stężenia albumin do kreatyniny, średnio 30%, 95% CI 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i umieralność z powodu chorób układu krążenia oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku powyżej 80 lat), z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie SCOPE – Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetyl lub placebo razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi

w razie konieczności. Ciśnienie tętnicze zmniejszyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetyl, a w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do głównego punktu końcowego, który obejmował ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niezakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, a w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75-1,06, $p=0,19$).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub oboma chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Przeciwnadciśnieniowe działanie kandesartanu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, trwających 4 tygodnie badaniach z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem zmiennych dawek u dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat i od 6 do <17 lat z nadciśnieniem tętniczym.

Dziewięćdziesiąt troje dzieci w wieku 1 roku do <6 lat, z których 74% miało chorobę nerek, przydzielono losowo do grupy otrzymującej doustnie raz na dobę kandesartan cyleksetyl w zawiesinie, w dawce 0,05; 0,20 lub 0,40 mg/kg mc.

Główną metodą analizy była ocena zmniejszenia skurczowego ciśnienia tętniczego (ang. systolic blood pressure, SBP) w zależności od dawki. Ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure, DBP) zmniejszało się względem wartości początkowych po podaniu wszystkich trzech dawek kandesartanu cyleksetylu o 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg. Wobec braku kontrolnej grupy placebo, rzeczywisty wpływ kandesartanu cyleksetylu na ciśnienie tętnicze pozostaje niepewne, co utrudnia rozstrzygającą ocenę stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie wiekowej.

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat 240 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo lub do grup otrzymujących kandesartan cyleksetyl w małej, średniej lub dużej dawce (w stosunku 1:2:2:2). U dzieci o masie ciała <50 kg dawka kandesartanu cyleksetylu wynosiła 2, 8 lub 16 mg raz na dobę, zaś u dzieci o masie ciała >50 kg - 4, 16 lub 32 mg raz na dobę.

Kandesartan (łącznie dawki) zmniejszał ciśnienie skurczowe i rozkurczowe mierzone w pozycji siedzącej (SiSBP i SiDBP) odpowiednio o 10,2 mmHg ($p<0,0001$) i 6,6 mmHg ($p<0,0029$) w stosunku do wartości początkowych. W grupie otrzymującej placebo notowano również zmniejszenie ciśnienia tętniczego wobec wartości początkowych: SiSBP o 3,7 mmHg ($p=0,0074$) i SiDBP o 1,80 mmHg ($p=0,0992$). Mimo dużego efektu placebo, każda z dawek kandesartanu (i wszystkie dawki łącznie) były bardziej skuteczne niż placebo. Maksymalną odpowiedź w postaci

obniżenia ciśnienia tętniczego u dzieci o masie ciała poniżej i powyżej 50 kg uzyskano po zastosowaniu dawek, odpowiednio, 8 mg i 16 mg, a działanie dawek większych ustaliło się na stałym poziomie.

Pośród pacjentów zakwalifikowanych do badań 47% stanowili pacjenci rasy czarnej, 29% było płci żeńskiej, a średni wiek ($\pm$ OS) wynosił $12,9 \pm 2,6$ roku. W grupie dzieci w wieku od 6 do <17 lat odnotowano trend w stronę mniejszego wpływu na ciśnienie tętnicze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Niewydolność serca

Jak wykazano w programie CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), leczenie kandesartanem cyleksetylem zmniejsza umieralność i częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz poprawia objawy u pacjentów z zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory.

Program badawczy CHARM, przeprowadzony pod kontrolą placebo, metodą z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klasy od II do IV wg NYHA, składał się z trzech odrębnych badań: CHARM-Alternative (n=2028) u pacjentów z LVEF $\leq 40\%$, którzy nie byli leczeni inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu nietolerancji (głównie z powodu kaszlu: 72%), CHARM-Added (n=2548) u pacjentów z LVEF $\leq 40\%$, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz CHARM-Preserved (n=3023) u pacjentów z LVEF $> 40\%$. Pacjenci leczeni w optymalny sposób z powodu niewydolności serca w punkcie wyjściowym badania byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan cyleksetyl (w dawce zwiększanej stopniowo od 4 mg lub 8 mg raz na dobę do 32 mg raz na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej; średnio 24 mg). Mediana okresu obserwacji wynosiła 37,7 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia 63% pacjentów, którzy nadal przyjmowali kandesartan cyleksetyl (89%), otrzymywało dawkę docelową 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative złożony punkt końcowy, który stanowiła umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zmniejszał się znacząco po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo - wskaźnik ryzyka HR 0,77 (95% CI: 0,67-0,89, $p < 0,001$). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. 33,0% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 30,1 do 36,0) i 40,0% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 37,0 do 43,1) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 7,0% (95% CI: 11,2 do 2,8). Na czternastu pacjentów leczonych kandesartanem przez cały okres badania jeden pacjent uniknął zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, obejmujący umieralność niezależnie od przyczyny i pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca, również zmniejszał się po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu - HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92, $p = 0,001$). 36,6% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 33,7 do 39,7) i 42,7% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 39,6 do 45,8) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 6,0% (95% CI: 10,3 do 1,8). Korzystne działanie kandesartanu dotyczyło obu elementów składowych złożonych punktów końcowych - umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Leczenie kandesartanem cyleksetylem powodowało poprawę czynnościową, ocenianą wg klasyfikacji NYHA ($p = 0,008$).

W badaniu CHARM-Added złożony punkt końcowy, obejmujący umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca, zmniejszał się znacząco po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo - HR 0,85 (95% CI: 0,75-0,96, $p = 0,011$). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. 37,9% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 33,7 do 39,7) i 42,7% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 35,2 do 40,6) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 4,4% (95% CI: 8,2 do 0,6). Na dwudziestu trzech pacjentów leczonych kandesartanem cyleksetylem przez cały okres badania jeden pacjent uniknął zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy obejmujący umieralność niezależnie od przyczyny i pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca również zmniejszał się po zastosowaniu kandesartanu - HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98, $p = 0,021$). 42,2% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 39,5 do 45,0) i 46,1%

pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 43,4 do 48,9) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 3,9% (95% CI: 7,8 do 0,1). Korzystne działanie kandesartanu dotyczyło obu elementów składowych złożonych punktów końcowych - umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Leczenie kandesartanem cyleksetylem powodowało poprawę czynnościową, ocenianą wg klasyfikacji NYHA ($p=0,020$).

W badaniu CHARM-Preserved nie uzyskano statystycznie istotnego zmniejszenia złożonego punktu końcowego, obejmującego umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca - HR 0,89 (95% CI: 0,77-1,03, $p=0,118$).

Umieralność niezależnie od przyczyn nie zmieniała się znacząco statystycznie w żadnym z trzech badań CHARM. Jednak umieralność ogólną oceniano również w połączonych populacjach CHARM-Alternative i CHARM-Added - HR 0,88 (95% CI: 0,79-0,98, $p=0,018$) i we wszystkich trzech badaniach - HR 0,91 (95% CI: 0,83 do 1,00, $p=0,055$).

Korzystne działanie kandesartanu na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca było niezależne od wieku, płci i innych produktów leczniczych stosowanych równocześnie. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów przyjmujących równocześnie beta-adrenolityki i inhibitory ACE, a uzyskany wynik był niezależny od tego, czy pacjenci przyjmowali inhibitory ACE w dawkach docelowych, zalecanych przez oficjalne wytyczne.

U pacjentów z niewydolnością serca i osłabioną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory, $LVEF \leq 40\%$) kandesartan zmniejsza obwodowy opór naczyniowy i ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, zwiększa aktywność reninową osocza i stężenie angiotensyny II oraz zmniejsza stężenie aldosteronu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetyl jest przekształcany do substancji czynnej – kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu wynosi około 40% po doustnym podaniu roztworu kandesartanu cyleksetylu. Względna biodostępność leku w postaci tabletki w porównaniu z roztworem doustnym wynosi około 34%, przy bardzo małej zmienności. Szacowana bezwzględna biodostępność kandesartanu w postaci tabletki wynosi zatem 14%. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) uzyskuje się po 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki. Stężenia kandesartanu w surowicy zwiększają się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w przedziale dawek leczniczych. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie wpływa znacząco na wartość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC). Kandesartan jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną kandesartanu.

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej w moczu i z żółcią, a tylko w niewielkim stopniu eliminowany przez metabolizm w wątrobie (CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na aktywność CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie danych z badań *in vitro* nie należy oczekiwać interakcji w badaniach *in vivo* z produktami leczniczymi, których metabolizm jest zależny od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania kandesartanu wynosi około 9 godzin. Lek nie kumuluje się po wielokrotnym dawkowaniu.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, a klirens nerkowy około 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki zachodzi zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki wydalone jest w moczu w postaci kandesartanu, 7% w postaci nieaktywnego metabolitu, zaś w kale około 56% dawki stanowi

kandesartan, a 10% nieaktywny metabolit.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości $C_{\max}$ i AUC kandesartanu zwiększają się odpowiednio o 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Jednak działanie hipotensyjne i częstość działań niepożądanych po podaniu określonej dawki produktu Candepres są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek wartości $C_{\max}$ i AUC kandesartanu zwiększały się odpowiednio o około 50% i 70% podczas wielokrotnego dawkowania. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) nie zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmiany $C_{\max}$ i AUC kandesartanu wynosiły odpowiednio 50% i 110%, a końcowy okres półtrwania wydłużał się prawie dwukrotnie. Wartość AUC kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie była zbliżona do wartości stwierdzanej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby średnia wartość AUC kandesartanu zwiększała się o około 20% w jednym badaniu i o 80% w badaniu drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne kandesartanu oceniano w dwóch badaniach farmakokinetyki z zastosowaniem pojedynczej dawki u dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat i od 6 do <17 lat z nadciśnieniem tętniczym.

Dziesięcioro dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat i o masie ciała od 10 do <25 kg otrzymało kandesartan w zawieszynie doustnej w pojedynczej dawce 0,2 mg/kg mc. Nie stwierdzono korelacji między $C_{\max}$ i AUC a wiekiem lub masą ciała dzieci.

Nie wiadomo, czy istnieje zależność klirensu od masy ciała/wieku w tej populacji, gdyż nie zebrano danych dotyczących klirensu.

W grupie wiekowej od 6 do <17 lat 22 pacjentów otrzymało jednorazowo 16 mg kandesartanu w tabletkach. Nie stwierdzono zależności $C_{\max}$ i AUC od wieku pacjentów, ale wydaje się, że znacząca korelacja istnieje między masą ciała a wartością $C_{\max}$ ($p=0,012$) i AUC ($p=0,011$). Nie wiadomo, czy istnieje zależność klirensu od masy ciała/wieku tej populacji, gdyż nie zebrano danych dotyczących klirensu.

Ekspozycja po podaniu takiej samej dawki u dzieci w wieku >6 lat i u dorosłych była podobna.

Nie badano farmakokinetyki kandesartanu cyleksetylu u dzieci w wieku <1 roku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych świadczących o nieprawidłowościach ogólnoustrojowych lub toksycznego działania na narządy docelowe po zastosowaniu kandesartanu w dawkach terapeutycznych. W nieklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa kandesartan stosowany w dużych dawkach u myszy, szczurów, psów i małp wpływał na nerki oraz na parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). Działanie na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym, które prowadzi do zmian przepływu krwi przez nerki. Ponadto kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu. Rozrost i (lub) przerost komórek przykłębkowych prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego w przypadku stosowania dawek terapeutycznych kandesartanu.

Obserwowano toksyczne działanie na płód w późnym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

W nieklinicznych badaniach na noworodkach i młodych szczurach z prawidłowym ciśnieniem tętniczym kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała i masy serca. Tak jak u dorosłych zwierząt, zmiany te uznaje się za wynik farmakologicznego działania kandesartanu. Po podaniu najmniejszej dawki 10 mg/kg mc. ekspozycja na kandesartan była od 12 do 78 razy większa niż notowana u dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat po podaniu kandesartanu cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg mc. i od 7 do 54 razy większa niż notowana u dzieci w wieku do 6 do <17 lat otrzymujących kandesartan cyleksetyl w dawce 16 mg. Ponieważ w badaniach tych nie ustalono wartości NOEL (ang. no observed effect level), nieznany pozostaje margines bezpieczeństwa dla wpływu na masę serca ani kliniczne znaczenie obserwacji.

Dane z badań dotyczących działania mutagennego *in vitro* i *in vivo* wskazują, że w zastosowaniach klinicznych kandesartan nie wykazuje aktywności mutagennej ani klastogennej.

Nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywa kluczową rolę w rozwoju nerek w okresie płodowym. Wykazano, że zablokowanie tego układu prowadzi do nieprawidłowego rozwoju nerek u bardzo młodych myszy. Podawanie produktów leczniczych o działaniu bezpośrednim na układ RAA może zmienić prawidłowy rozwój nerek. Dlatego dzieci w wieku poniżej 1 roku nie powinny otrzymywać produktu leczniczego Candepres (patrz punkt 4.3).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Karagen
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki z HDPE: 3 miesiące.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu butelki:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 8 mg

Blister z folii Aluminium/Aluminium: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300

tabletek

Perforowany blister z folii Aluminium/Aluminium zawierający pojedyncze dawki: 28x1, 50x1 tabletka

Blister z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletek

Perforowany blister z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierający pojedyncze dawki: 50x1 tabletka

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP, ze środkiem pochłaniającym wilgoć: 30, 100, 120, 500 tabletek

Tabletki 16 mg

Blister z folii Aluminium/Aluminium: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletek

Perforowany blister z folii Aluminium/Aluminium zawierający pojedyncze dawki: 28x1, 50x1 tabletka

Blister z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletek

Perforowany blister z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierający pojedyncze dawki: 50x1 tabletka

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP, ze środkiem pochłaniającym wilgoć: 30, 100, 120, 500 tabletek

Tabletki 32 mg

Blister z folii Aluminium/Aluminium: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletek

Perforowany blister z folii Aluminium/Aluminium zawierający pojedyncze dawki: 28x1 tabletka

Blister z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tabletek

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP, ze środkiem pochłaniającym wilgoć: 30, 100, 500 tabletek

Uwaga! Pojemnik z HDPE zawiera środek pochłaniający wilgoć. Nie wolno go połykać.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 8 mg	Pozwolenie nr 16102
Tabletki 16 mg	Pozwolenie nr 16103
Tabletki 32 mg	Pozwolenie nr 16104

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5.11.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.01.2025 r.