

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan Actavis, 4 mg, tabletki
Candesartan Actavis, 8 mg, tabletki
Candesartan Actavis, 16 mg, tabletki
Candesartan Actavis, 32 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 4 mg, 8mg, 16 mg, 31 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).

Każda tabletka 4 mg zawiera 133,80 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka 8 mg zawiera 129,80 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka 16 mg zawiera 121,80 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka 32 mg zawiera 243,60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Candesartan Actavis, 4 mg to białe, obustronnie wypukłe tabletki, z nacięciem po jednej stronie i z wytłoczeniem „C4” na tej samej stronie.

Candesartan Actavis, 8 mg to białe, obustronnie wypukłe tabletki, z nacięciem po jednej stronie i z wytłoczeniem „C8” na tej samej stronie.

Candesartan Actavis, 16 mg to białe, obustronnie wypukłe tabletki, z nacięciem po jednej stronie i z wytłoczeniem „C16” na tej samej stronie.

Candesartan Actavis, 32 mg to białe, obustronnie wypukłe tabletki, z nacięciem po jednej stronie i z wytłoczeniem „C32” na tej samej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Candesartan Actavis jest wskazany w:

- Leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych.
- Leczenie pacjentów dorosłych z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$) jako leczenie wspomagające w leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) lub gdy inhibitory ACE nie są tolerowane (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca produktu leczniczego

Candesartan Actavis wynosi 8 mg raz na dobę. Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów, jeśli nie uzyskano wystarczającej

kontroli ciśnienia, dawkę można zwiększyć z 16 mg do dawki maksymalnej 32 mg raz na dobę. Leczenie powinno być dostosowane w zależności od indywidualnej reakcji ciśnienia tętniczego danego pacjenta.

Candesartan Actavis może być także stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Dodanie hydrochlorotiazydu zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe Candesartan Actavis w różnych dawkach.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z hipowolemią

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia tętniczego (np. pacjenci z hipowolemią) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy dostosować indywidualnie, zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę leczniczą należy ustalać indywidualnie, zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Candesartan Actavis jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów rasy czarnej

U pacjentów rasy czarnej działanie hipotensyjne kandesartanu jest słabsze niż u pacjentów innych ras. W związku z tym, u pacjentów rasy czarnej częściej może być konieczne w celu kontroli ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie dawki produktu Candesartan Actavis i jednoczesne zastosowanie innych leków (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie w niewydolności serca

Zwykle zalecana dawka początkowa produktu Candesartan Actavis wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 32 mg raz na dobę lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, przez podwojenie dawki, w odstępach co najmniej dwutygodniowych (patrz punkt 4.4).

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek, w tym także kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Candesartan Actavis może być podawany z innymi produktami stosowanymi w niewydolności serca, w tym inhibitorami ACE, beta-blokerami, lekami moczopędnymi i glikozydami naparstnicy lub jako skojarzenie tych produktów leczniczych. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolakton) i preparatu Candesartan Actavis nie jest zalecane i powinno być rozważone po ostrożnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z hipowolemią, zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Candesartan Actavis u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca nie została ustalona. Żadne dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Stosowanie doustne

Candesartan Actavis może być przyjmowany raz na dobę z jedzeniem lub niezależnie od jedzenia. Biodostępność kandesartanu nie jest zaburzona przez pokarm.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i punkt 4.6).
Ciężkie zaburzenie czynności wątroby i (lub) cholestaza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenie czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas stosowania produktu leczniczego Candesartan Actavis u pacjentów wrażliwych, można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek.

Podczas stosowania produktu leczniczego Candesartan Actavis u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z zaburzeniem czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candesartan Actavis u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min). W tej grupie pacjentów dawka produktu leczniczego Candesartan Actavis powinna być ustalona pod kontrolą ciśnienia tętniczego.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u osób w wieku 75 lat i starszych oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, należy okresowo kontrolować czynność nerek. Monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy zaleca się również w trakcie zwiększania dawki produktu leczniczego Candesartan Actavis. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 265 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl).

Leczenie skojarzone z inhibitorami ACE w niewydolności serca

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza zaburzeń czynności nerek i hiperkaliemii, może się zwiększać w razie jednoczesnego stosowania kandesartanu i inhibitorów ACE (patrz punkt 4.8). Należy regularnie i dokładnie kontrolować stan pacjentów leczonych w ten sposób.

Hemodializa

Podczas dializy, ciśnienie tętnicze krwi może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptorów AT_1 jako wynik zmniejszenia objętości osocza i aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też u pacjentów dializowanych dawka lecznicza produktu leczniczego Candesartan Actavis powinna być ustalana z jednoczesnym, dokładnym monitorowaniem ciśnienia tętniczego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, produkty lecznicze, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin II Receptor Inhibitors, AIIRA), mogą zwiększać stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Przeszczep nerki

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Candesartan Actavis u pacjentów po przeszczepie nerki.

Niedociśnienie tętnicze

Podczas leczenia produktem leczniczym Candesartan Actavis pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Może to także wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem i zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, jak np. u pacjentów zażywających duże dawki leków moczopędnych. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i należy wyrównać hipowolemię.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych może wystąpić niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być na tyle ciężkie, że konieczne będzie podanie dożylnych płynów i (lub) produktów leczniczych zwiększających ciśnienie tętnicze.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa zawężająca)

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan Actavis w tej grupie pacjentów.

Hiperkaliemia

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Candesartan Actavis i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków zwiększających stężenie potasu (np. heparyna), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W razie potrzeby powinno być monitorowane stężenie potasu.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem leczniczym Candesartan Actavis może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolakton) i preparatu Candesartan Actavis nie jest zalecane i powinno być rozważone po ostrożnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z uprzednio istniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi, wpływającymi na ten układ może prowadzić do wystąpienia nagłego obniżenia ciśnienia, azotemii, skąpomoczu lub rzadziej, ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub objawami niedokrwienia mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone przez inne produkty lecznicze o właściwościach przeciwnadciśnieniowych, niezależnie od tego, czy zostały przepisane jako obniżające ciśnienie tętnicze krwi czy w innych wskazaniach.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Farmakokinetyczne badania kliniczne były prowadzone z następującymi substancjami: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (np. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z tymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych (tj. heparyna) mogą zwiększać stężenie potasu. W razie potrzeby należy monitorować stężenie potasu.

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE. Podobne działanie może wystąpić z antagonistami receptora angiotensyny II. Stosowanie kandesartanu z litem nie jest zalecane. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g na dobę) i nieselektywne NLPZ) może nastąpić osłabienie działania hipotensyjnego.

Tak jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia się czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą osłabioną czynnością nerek. Leczenie skojarzone należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy wziąć pod uwagę kontrolę czynności nerek na początku leczenia i okresowo później.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na nienarodzone dzieci (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodki ludzkie (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3). W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki. Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania preparatu Candesartan Actavis w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Candesartan Actavis i preferuje się alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie

podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy wziąć pod uwagę, że podczas leczenia produktem leczniczym Candesartan Actavis mogą wystąpić okresowe zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Przegląd przypadków działań niepożądanych wykazał brak związku z dawką i wiekiem pacjenta. Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie leczonej kandesartanem cyleksetylem (3,1%) i w grupie zażywającej placebo (3,2%) był podobny.

W analizie ogólnej wyników z badań klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane kandesartanu cyleksetylu zostały zdefiniowane w oparciu o ich występowanie co najmniej o 1% częściej niż po zastosowaniu placebo. Według tej definicji najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy/zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy i zakażenia układu oddechowego.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w tabelach w punkcie 4.8:
Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia 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/zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
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	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów wrażliwych (patrz punkt 4.4)

Badania diagnostyczne:

Ogólnie, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w wynikach podstawowych badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Candesartan Actavis. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, w trakcie leczenia obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów otrzymujących Candesartan Actavis zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych.

Jednakże u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych produktu leczniczego Candesartan Actavis stosowanego w leczeniu niewydolności serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów. W badaniu klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie preparatu Candesartan Actavis w dawkach do 32 mg (n = 3803) z działaniem placebo (n = 3796), u 21,0% pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetyl i 16,1% pacjentów otrzymujących placebo, przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Większość obserwowanych działań niepożądanych to hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenie czynności nerek.

Te działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów w wieku powyżej 70 lat lub pacjentów, którzy przyjmują inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, a w szczególności inhibitory ACE i (lub) spironolakton.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego 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, bóle głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności 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	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów wrażliwych (patrz punkt 4.4)

Badania diagnostyczne:

Hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek są częste u pacjentów leczonych preparatem Candesartan Actavis we wskazaniu niewydolność nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można wnioskować, że główne objawy przedawkowania to niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu), w których powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe czynności życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza poprzez wlew dożylny np.

izotonicznego roztworu soli. Jeśli postępowanie to nie będzie skuteczne, można podać leki sympatykomimetyczne. Kandesartan nie jest usuwany podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II, proste.
Kod ATC: C09C A06.

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia i ma istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa także istotną rolę 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, odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT_1).

Kandesartan cyleksetyl jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany do postaci czynnej, kandesartanu, przez hydrolizę estru podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na receptory AT_1 , z silnym wiązaniem z receptorem i powolnym odblokowywaniem tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje ACE, która powoduje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Brak wpływu kandesartanu na aktywność konwertazy angiotensyny, nie nasila on działania bradykininy oraz substancji P. W badaniach klinicznych, w których porównywano kandesartan z inhibitorami konwertazy angiotensyny, wykazano, że częstość występowania kaszlu u pacjentów zażywających kandesartan cyleksetyl była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami ani kanałami jonowymi mającymi duże znaczenie w fizjologii układu sercowo-naczyniowego i ich nie blokuje. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT_1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Jest to wynikiem zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Nie ma doniesień o znacznym obniżeniu ciśnienia po zażyciu pierwszej dawki lub o efekcie „odbicia” po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki działanie hipotensyjne kandesartanu cyleksetylu występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas ciągłego leczenia jakąkolwiek dawką pełne działanie hipotensyjne występuje zwykle w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania leku. Wyniki metaanalizy wykazały, że średnie zwiększenie skuteczności leczenia po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było nieznaczne. Analizując jednak stan poszczególnych pacjentów, u niektórych z nich można oczekiwać większej skuteczności leczenia. Zażywanie kandesartanu cyleksetylu raz na dobę zapewnia skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymujące się przez ponad 24 godziny, a między kolejnymi dawkami występuje niewielka różnica między maksymalnym i minimalnym działaniem leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 1268 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Stopień redukcji ciśnienia tętniczego przed przyjęciem kolejnej dawki leku wynosił 13,1/10,5 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu działanie przeciwnadciśnieniowe tych leków sumuje się. Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowane jest także podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i amlodypiny lub felodypiny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) jest słabsze niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym, z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mmHg i 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym nie wpływa na współczynnik filtracji kłębkowej lub zwiększa go, podczas gdy zmniejsza się nerkowy opór naczyniowy oraz frakcja filtracyjna. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, że w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego kandesartanem cyleksetylem zmniejsza się wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do klirensu kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-24%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

Działanie kandesartanu cyleksetylu w dawce 8-16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę, na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniono w randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (w wieku od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku 80 lat i starszych) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym przez średnio 3,7 roku. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetyl lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej - 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

Niewydolność serca

Badanie CHARM (Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) wykazało, że leczenie kandesartanem cyleksetylem zmniejsza umieralność, konieczność hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz poprawia stan pacjentów z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory serca.

Kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie obejmowało pacjentów z niewydolnością serca, należących do grup od II do IV według klasyfikacji NYHA i składało się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative ($n = 2028$) z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu ich nietolerancji (głównie z powodu kaszlu – 72%), u których LVEF $\leq 40\%$; CHARM-Added ($n = 2548$) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których LVEF $\leq 40\%$; CHARM-Preserved ($n = 3023$) z udziałem pacjentów, u których LVEF $> 40\%$. Pacjenci leczeni optymalnie z powodu niewydolności serca byli randomizowani do grupy placebo lub grupy kandesartanu cyleksetylu (w dawkach zwiększanych stopniowo od 4 mg lub 8 mg do 32 mg raz na dobę, bądź największej tolerowanej dawki; średnia dawka wynosiła 24 mg) i pacjenci byli obserwowani w medianie 37,7 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało kandesartan cyleksetylu, w tym 63% w dawce 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative, złożony punkt końcowy śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca był znacząco mniejszy po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo (HR 0,77, 95% CI 0,67-0,89, $p < 0,001$).

Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%.

Spośród 33% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 30,1 do 36,0) i 40,0% pacjentów

otrzymujących placebo (95% CI: 37,0 do 43,1), którzy doświadczyli tego punktu końcowego, bezwzględna różnica wynosi 7,0% (95% CI: 11,2 do 2,8). W badaniu tym jeden pacjent na 14 leczonych kandesartanem uniknął zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy ogólnej śmiertelności z jakichkolwiek przyczyn lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca był także znacząco mniejszy po zastosowaniu kandesartanu (HR 0,80, 95% CI 0,70-0,92, $p = 0,001$). Spośród 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), którzy doświadczyli tego punktu końcowego, bezwzględna różnica wynosi 6,0% (95% CI: 10,3 do 1,8). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli śmiertelność i zachorowalność (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylem poprawił się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ($p = 0,008$).

W badaniu CHARM-Added złożony punkt końcowy śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca był znacząco mniejszy po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo (HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96, $p = 0,011$). Wyniki te odpowiadają zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. Spośród 37,9 % pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 35,2 do 40,6) i 42,3% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 39,6 do 45,1), którzy doświadczyli tego punktu końcowego, bezwzględna różnica wynosi 4,4% (95% CI: 8,2 do 0,6). W badaniu tym jeden pacjent na 23 leczonych kandesartanem uniknął zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy całkowitej śmiertelności z jakichkolwiek przyczyn lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca był również znacząco mniejsze podczas stosowania kandesartanu (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p = 0,021$). Spośród 42,2% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 39,5 do 45) i 46,1% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 43,4 do 48,9), którzy doświadczyli tego punktu końcowego, bezwzględna różnica wynosi 3,9% (95% CI: 7,8 do 0,1). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli śmiertelności i zachorowalności (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylem poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ($p = 0,020$).

W badaniu CHARM-Preserved złożony punkt końcowy śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca nie była statystycznie mniejsza (HR 0,89, 95% CI 0,77-1,03, $p = 0,118$).

Ogólna śmiertelność nie była znamienne statystycznie mniejsza w żadnym z poszczególnych badań CHARM. Jednak ogólna śmiertelność była oceniana również łącznie w badaniach CHARM-Alternative i CHARM-Added (HR 0,88, 95% CI 0,79-0,98, $p = 0,018$) oraz we wszystkich trzech badaniach (HR 0,91, 95% CI 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Korzystny wpływ kandesartanu nie zależał od wieku, płci i innych stosowanych jednocześnie leków. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów zażywających jednocześnie β -adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny a skuteczność kandesartanu stwierdzono niezależnie od stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w dawkach docelowych, zgodnie z zalecanymi schematami leczenia.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetyl po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością osobniczą.

Szacowana bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci tabletki wynosi 14%. Maksymalne stężenie ($C_{\max}$) kandesartanu w surowicy występuje po 3 do 4 godzin od zażycia tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależności od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Spożywany posiłek nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg mc.

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko niewielka część jest wydalana drogą metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne badania nad interakcjami nie wskazują na jakikolwiek wpływ na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie oczekuje się interakcji w produktami leczniczymi których metabolizm jest zależny od izoenzymów cytochromu P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

Całkowity klirens kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., w tym klirens nerkowy wynosi 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki jest wydalone z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy w kale 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) $C_{\max}$ zwiększa się mniej więcej o 50%, a AUC dla kandesartanu zwiększa się mniej więcej o 80% w porównaniu do pacjentów młodych. Jednakże, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po zażyciu produktu Candesartan Actavis, są podobne u pacjentów młodych i pacjentów w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek $C_{\max}$ oraz AUC dla kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio mniej więcej o 50% i 70%, ale okres półtrwania nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz AUC dla kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 110%. Okres półtrwania $t_{1/2}$ kandesartanu w fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. AUC dla kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne.

W dwóch badaniach, obu obejmujących pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, stwierdzono zwiększenie średnie do AUC dla kandesartanu o około 20% w jednym badaniu i 80% w innym (patrz punkt 4.2).

Brak doświadczeń u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w dawkach leczniczych. Przedkliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry czerwonych krwinek. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne; zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w

osoczu) był spowodowany wtórnym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, co powoduje zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto kandesartan powodował rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że te zmiany spowodowane były farmakologicznym działaniem kandesartanu. Nie obserwowano rozrostu i (lub) przerostu komórek aparatu przykłębuszkowego u ludzi zażywających kandesartan w dawkach terapeutycznych.

Toksyczny wpływ na płód obserwowano w późniejszym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutagenności, wskazują, że kandesartan stosowany w dawkach terapeutycznych nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego.

Brak dowodów na działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Trietylu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4 mg: Pozwolenie nr 18290
8 mg: Pozwolenie nr 18291
16 mg: Pozwolenie nr 18292
32 mg: Pozwolenie nr 18293

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

3.06.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.01.2012