

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candesartan - 1 A Pharma 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 4 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartani cilexetilum*).

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 73,94 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki z wyciśniętym symbolem „4” po jednej stronie i z rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Samoistne nadciśnienie tętnicze.

Leczenie pacjentów z niewydolnością serca i upośledzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$), jako lek pomocniczy w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz w przypadku nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 8 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę. Jeśli po 4 tygodniach leczenia dawką 16 mg raz na dobę nie uzyska się wystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można dalej zwiększać, maksymalnie do 32 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1). Jeśli nie uda się uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą tej dawki, należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia. Leczenie należy dostosować w zależności od uzyskanych zmian ciśnienia tętniczego. Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego

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

Stosowanie w zaburzeniach 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) są ograniczone, patrz punkt 4.4.

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg raz na dobę. Dawkę można dostosować w zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej. Brak doświadczenia dotyczącego leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Jednoczesne stosowanie innych leków

Wykazano, że dołączenie tiazydowego leku moczopędnego, np. hydrochlorotiazydu, zwiększa przeciwnadciśnieniowe działanie kandesartanu cyleksetylu.

Stosowanie u pacjentów rasy czarnej

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

Dawkowanie w niewydolności serca

Zwykle zalecana dawka początkowa kandesartanu cyleksetylu wynosi 4 mg raz na dobę. Stopniowe zwiększanie dawki do wartości docelowej 32 mg raz na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przeprowadza się przez podwajanie dawki w odstępach co najmniej 2 tygodni (patrz punkt 4.4).

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.

Jednoczesne stosowanie innych leków

Kandesartan cyleksetyl może być podawany razem z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca, w tym z inhibitorami konwertazy angiotensyny, beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi i glikozydami naparstnicy lub z połączeniem kilku tych leków (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

Kandesartan cyleksetyl można przyjmować raz na dobę, niezależnie od posiłków.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat)

Stosowanie produktu Candesartan - 1 A Pharma u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kandesartan cyleksetyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.

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 kandesartanem cyleksetylem można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek.

Jeśli kandesartan cyleksetyl jest stosowany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek, zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) jest ograniczone. U tych pacjentów dawkę kandesartanu cyleksetylu 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 $265 \mu\text{mol/l}$ (>3 mg/dl).

Jednoczesne leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny w niewydolności serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza zaburzeń czynności nerek i hiperkaliemii, może się zwiększać w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.8). Należy regularnie i starannie kontrolować stan kliniczny leczonych w ten sposób pacjentów.

Hemodializa

Podczas hemodializy ciśnienie tętnicze krwi może szczególnie silnie reagować na blokadę receptora AT_1 na skutek zmniejszonej objętości osocza i pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę kandesartanu cyleksetylu należy zwiększać ze szczególną ostrożnością, starannie kontrolując ciśnienie tętnicze.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Inne produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, np. inhibitory konwertazy angiotensyny, mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Podobnego działania można oczekiwać w przypadku antagonistów receptora angiotensyny II.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kandesartanu cyleksetylu u pacjentów z niedawno przeszczepioną nerką.

Niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze podczas leczenia kandesartanem cyleksetylem. Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niedociśnienie tętnicze może występować również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hipowolemią, np. leczonych dużymi dawkami 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 ze zwężeniem drogi odpływu)

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 ze zwężeniem drogi odpływu.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Hiperkaliemia

Doświadczenie dotyczące stosowania innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron wskazuje, że podawanie kandesartanu cyleksetylu jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, preparatami potasu, zamiennikami soli zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych kandesartanem cyleksetylem może występować hiperkaliemia. Podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu u tych pacjentów zalecane jest okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów konwertazy angiotensyny i leków moczopędnych oszczędzających potas, takich jak spironolakton.

Ciąża

W okresie ciąży nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (ang. AIIRA). Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ostrzeżenia 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 antagonistów receptora angiotensyny II. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Candesartan - 1 A Pharma zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni go stosować.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Podobny efekt może wystąpić po zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II, dlatego w trakcie skojarzonego leczenia zalecane jest staranne kontrolowanie stężeń litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu lub wywoływać hiperkaliemię

Jak wynika z doświadczeń dotyczących stosowania innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, jednoczesne podawanie leków moczopędnych oszczędzających

potas, preparatów potasu, zamienników soli zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Jeśli produkt leczniczy, który wpływa na stężenie potasu przepisany jest jednocześnie z kandesartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym kwas acetylosalicylowy w dużych dawkach)

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych NLPZ (tzn. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach >3 g/dobę oraz niewybiórczych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II 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.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe)

Wcześniejsze stosowanie dużych dawek leków moczopędnych może spowodować hipowolemię i ryzyko niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia kandesartanem.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może się nasilić pod wpływem innych produktów leczniczych zmniejszających ciśnienie tętnicze, przepisanych z powodu nadciśnienia lub z innych wskazań.

Kandesartan jest w tylko niewielkim stopniu eliminowany w procesie metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazały wpływu kandesartanu na aktywność izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4, ale wpływ na inne izoenzymy układu cytochromu P450 nie jest obecnie znany.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji kandesartanu z innymi lekami.

Badania farmakokinetyczne dotyczyły następujących związków: hydrochlorotiazidu, warfaryny, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (takich jak etynyloestradiol z lewonorgestremem), glibenklamidu, nifedypiny i enalaprylu.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w okresie ciąży

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Ich stosowanie 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 inhibitorów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie

przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku 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 także punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu kandesartanu cyleksetylu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu kandesartanu cyleksetylu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, ale w oparciu o jego właściwości farmakodynamiczne można wnioskować, że wpływ taki jest mało prawdopodobny. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy zachować ostrożność, ponieważ w trakcie leczenia mogą występować zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabelach określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne, przemijające i zbliżone do obserwowanych w grupie otrzymującej placebo. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych nie wykazywała zależności 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 opisano następujące częste ($> 1/100$) reakcje niepożądane po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu. Częstość występowania opisywanych działań była większa co najmniej o 1% w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetyl w porównaniu z placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy/zaburzenia równowagi/ból głowy

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. Obserwowano także zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika lub potasu oraz zmniejszenie stężenia sodu. W grupie otrzymującej kandesartan cyleksetyl nieco częściej opisywano zwiększenie aktywności AlAT niż w grupie placebo (1,3% vs. 0,5%). Rutynowe kontrolowanie parametrów laboratoryjnych

nie jest przeważnie konieczne u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetyl. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych kandesartanu cyleksetylu u pacjentów z niewydolnością serca odpowiadał właściwościom farmakologicznym leku 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. Działaniami niepożądanymi, występującymi często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) były:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek

Badania laboratoryjne

Zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika i potasu. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) opisywano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Zawroty głowy, bóle głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększona aktywność enzymów, zaburzenia czynności 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 mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, włącznie z niewydolnością nerek u wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4).

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.

Leczenie

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 łożyska 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: Antagoniści angiotensyny II.
Kod ATC: C09CA06.

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 (AT_1).

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 antagonistą receptora angiotensyny II o wybiórczym powinowactwie do receptora AT_1 . Wiązanie z receptorem jest silne, z powolną dysocjacją połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje konwertazy angiotensyny, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i rozkłada bradykininę. Ponieważ kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, nie nasila on działania bradykininy lub substancji P. W trakcie kontrolowanych badań klinicznych porównujących kandesartan cyleksetyl z inhibitorami konwertazy angiotensyny częstość występowania 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 (AT_1) powoduje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

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, $p<0,0001/p<0,0001$). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie dróg oddechowych (kandesartan 6,6%, losartan 8,9%), bóle głowy (kandesartan 5,8%, losartan 5,6%) i zawroty głowy (kandesartan 4,4%, losartan 1,9%).

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu razem z hydrochlorotiazylem powoduje sumowanie się działania hipotensyjnego. Skojarzone stosowanie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem lub amlodypiną jest dobrze tolerowane.

Skuteczność kandesartanu cyleksetylu jest podobna niezależnie od wieku i płci pacjenta. 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 cyleksetylu. W eksperymentalnym badaniu klinicznym z jawną próbą u 5158 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 cyleksetyl zwiększa przepływ krwi w nerkach. Współczynnik filtracji kłębuszkowej nie zmienia się lub zwiększa, 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% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu cyleksetylu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 leczenie kandesartanem cyleksetylem w dawce od 8 mg do 16 mg przez 12 tygodni nie wpływało niekorzystnie na glikemię lub profil lipidów. Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8-16 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 nie zakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat, a w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75-1,06, $p=0,19$).

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.

Międzynarodowy 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 cyleksetylu 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%. 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, $p = 0,001$). Korzystne działanie kandesartanu cyleksetylu dotyczyło obu elementów składowych złożonych punktów końcowych - umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Leczenie kandesartanem cyleksetylem prowadziło do poprawy czynnościowej, ocenianej 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 cyleksetylu w porównaniu z placebo (HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96, $p = 0,011$). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. 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 cyleksetylu (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p = 0,021$). Korzystne działanie kandesartanu cyleksetylu dotyczyło obu elementów składowych złożonych punktów końcowych - umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Leczenie kandesartanem cyleksetylem prowadziło do poprawy czynnościowej, ocenianej 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, $p = 0,118$). Różnica liczbowa wynikała ze zmniejszonej ilości hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W tym badaniu nie stwierdzono wpływu na umieralność.

Umieralność niezależnie od przyczyn nie zmieniała się znacząco statystycznie w każdym z trzech badań CHARM. Jednak umieralność ogólna była również oceniana 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 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Korzystne działanie kandesartanu cyleksetylu na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca było niezależne od wieku, płci i innych leków stosowanych równocześnie. Kandesartan cyleksetyl był skuteczny także u pacjentów przyjmujących równocześnie beta-adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny. Uzyskany efekt był niezależny od tego, czy pacjenci przyjmowali inhibitory konwertazy angiotensyny 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 cyleksetyl 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 podaniu doustnym roztworu cyleksetylu kandesartanu. 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.

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan jest eliminowany głównie w postaci niezmienionej w moczu i z żółcią, a tylko w niewielkim stopniu drogą metabolizmu w wątrobie. Końcowy okres półtrwania kandesartanu wynosi około 9 godzin. Lek nie ulega kumulacji 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 cyleksetylu kandesartanu 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 występowania działań niepożądanych po podaniu określonej dawki kandesartanu 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. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC kandesartanu zwiększała się o 23% (patrz punkt 4.2).

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). 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Karagen
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Pojemniki z HDPE: zawartość należy zużyć w ciągu 3 miesięcy po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery z folii Aluminium/Aluminium: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 300 tabletek
Perforowany blister z folii Aluminium/Aluminium zawierający pojedyncze dawki: 50x1 tabletki
Blistery z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 300 tabletek
Perforowany blister z folii Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierający pojedyncze dawki: 50x1 tabletki
Pojemnik z HDPE z polipropylenowym zamknięciem i środkiem pochłaniającym wilgoć: 30, 100 tabletek
Uwaga! Pojemnik z HDPE zawiera środek pochłaniający wilgoć. Nie wolno go połykać.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3,
82041 Oberhaching, Niemcy

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

Pozwolenie nr:

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

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