

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hyposart, 4 mg, tabletki  
Hyposart, 8 mg, tabletki  
Hyposart, 16 mg, tabletki  
Hyposart, 32 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hyposart 4 mg  
Każda tabletką zawiera 4 mg kandesartanu cyleksetylu.  
Każda tabletką zawiera także 98,95 mg laktozy jednowodnej.

Hyposart 8 mg  
Każda tabletką zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu.  
Każda tabletką zawiera także 197,90 mg laktozy jednowodnej.

Hyposart 16 mg  
Każda tabletką zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu.  
Każda tabletką zawiera także 87,00 mg laktozy jednowodnej.

Hyposart 32 mg  
Każda tabletką zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu.  
Każda tabletką zawiera także 174,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Hyposart 4 mg: Jasnoróżowe, okrągłe i płaskie tabletki z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Hyposart 8 mg: Jasnoróżowe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczoną cyfrą „8” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Hyposart 16 mg: Białe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Hyposart 32 mg: Białe, okrągłe i płaskie tabletki z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczoną cyfrą „32” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.  
Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat.

Leczenie dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 40\%$ ), gdy inhibitory ACE nie są tolerowane lub jako lek dodany do inhibitora ACE u pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo optymalnej terapii, wówczas gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca produktu Hyposart wynosi 8 mg raz na dobę. Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę i maksymalnie do 32 mg raz na dobę. Schemat leczenia należy ustalać indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Produkt Hyposart może być podawany jednocześnie z innymi preparatami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazydu spowodowało addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas stosowania różnych dawek kandesartanu.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### *Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (hipowolemia)*

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego, np. pacjenci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg (patrz punkt 4.4).

### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów, u których stosowana jest hemodializoterapia, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Doświadczenie w stosowaniu kandesartanu u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 15$  ml/min) jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka może być ustalana indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Kandesartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

### *Pacjenci rasy czarnej*

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. W rezultacie, u pacjentów rasy czarnej częściej niż u pacjentów innych ras konieczne może być zwiększenie dawki kandesartanu i jednoczesne zastosowanie innych terapii, aby właściwie kontrolować ciśnienie tętnicze (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: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi dawkę można zwiększyć do maksymalnie 8 mg raz na dobę.
- Pacjenci o masie ciała  $\geq 50$  kg: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę, a następnie do 16 mg raz na dobę, o ile jest to wskazane (patrz punkt 5.1).

Stosowanie dawek przekraczających 32 mg u pacjentów pediatrycznych nie było badane.

Większość spośród efektów przeciwnadciśnieniowego działania leku uzyskuje się w czasie do 4 tygodni.

U dzieci z możliwością zmniejszenia objętości krwi krążącej (np. u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u tych z upośledzeniem czynności nerek), leczenie lekiem Hyposart powinno być wdrażane pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż ogólna dawka początkowa podana powyżej (patrz punkt 4.4).

Badania dotyczące stosowania kandesartanu u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie były prowadzone (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież rasy czarnej*

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

#### *Dzieci w wieku od poniżej 1 roku do <6 lat*

- Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u dzieci w wieku od 1 do <6 lat nie zostały określone. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, lecz nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.
- Stosowanie leku Hyposart u dzieci w wieku poniżej 1 roku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Hyposart wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki docelowej 32 mg raz na dobę (maksymalna dawka) lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, przez podwojenie, w odstępach co najmniej 2-tygodniowych (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. Produkt leczniczy Hyposart może być podawany jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi i glikozydami naparstnicy lub ze skojarzeniem tych produktów leczniczych. Produkt Hyposart może być podawany w skojarzeniu z inhibitorem ACE pacjentom z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo zastosowania optymalnej, standardowej terapii niewydolności serca, wówczas gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani.

Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas oraz produktu leczniczego Hyposart nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po wnikliwej ocenie korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

#### *Szczególne grupy pacjentów*

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (hipowolemią), niewydolnością nerek lub łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kandesartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca. Brak dostępnych danych.

#### **Sposób podania**

Podanie doustne. Produkt leczniczy Hyposart należy stosować raz na dobę, podczas lub niezależnie od posiłków. Pokarm nie wpływa na biodostępność 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).

Ciężka niewydolność wątroby i (lub) cholestaza.

Dzieci poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Hyposart z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Niewydolność nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas stosowania kandesartanu mogą wystąpić zmiany w czynności nerek u podatnych pacjentów.

Podczas stosowania kandesartanu u pacjentów z nadciśnieniem i jednocześnie niewydolnością nerek zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Doświadczenie dotyczące stosowania kandesartanu u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 15 ml/min) jest ograniczone. W tej grupie pacjentów dawkę kandesartanu należy ustalać ostrożnie z jednoczesną kontrolą ciśnienia tętniczego.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 75 lat i u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresową kontrolę czynności nerek.

Monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy zaleca się również w trakcie zwiększania dawki kandesartanu. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż > 265 μmol/l (> 3 mg/dl).

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży w tym u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek

Stosowanie kandesartanu u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie było badane (patrz punkt 4.2).

#### Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, gdy produkt Hyposart jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE.

Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i kandesartanu również nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

Nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi) antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

### Hemodializa

Podczas dializy ciśnienie tętnicze może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptorów AT<sub>1</sub>, wywołaną przez zmniejszenie objętości osocza i zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych dializoterapii dawkę kandesartanu należy ustalać ostrożnie z jednoczesną kontrolą ciśnienia tętniczego.

### Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIIRA), mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

### Przeszczep nerki

Brak doświadczenia w stosowaniu kandesartanu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

### Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia kandesartanem pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Niedociśnienie może także wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. pacjenci stosujący duże dawki leków moczopędnych. Podczas rozpoczynania leczenia należy zachować ostrożność i wyrównać hipowolemię.

U dzieci z możliwością zmniejszenia objętości krwi krążącej (np. u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u tych z upośledzeniem czynności nerek), leczenie lekiem Hyposart powinno być wdrażane pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż ogólna dawka początkowa podana powyżej (patrz punkt 4.2).

### Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych wystąpić może niedociśnienie tętnicze spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko, niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i wymagać podania dożylnie płynów i (lub) leków zwiększających ciśnienie tętnicze.

### Zwężenie zastawki aortalnej i (lub) mitralnej (kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też nie zaleca się stosowania kandesartanu w tej grupie pacjentów.

### Hiperkaliemia

Jednoczesne stosowanie kandesartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych kandesartanem może wystąpić hiperkaliemia. Dlatego w tej grupie pacjentów zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton) i kandesartanu nie jest zalecane i może być rozważone jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i 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 podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczeniu innymi preparatami wpływającymi na ten układ może towarzyszyć nagłe obniżenie ciśnienia, azotemia, skąpomocz lub, rzadziej, ostra niewydolność nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy AIIRA. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania leków przeciwnadciśnieniowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar. Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania z innym lekiem obniżającym ciśnienie zarówno, jeśli lek był zalecony do leczenia nadciśnienia lub w innym wskazaniu.

Produkt leczniczy Hyposart zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania AIIRA podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

U pacjentek po pierwszej miesiączce należy regularnie oceniać ewentualność ciąży. Konieczne jest przekazanie pacjentce odpowiednich informacji i (lub) podjęcie odpowiednich działań w celu zapobieżenia zagrożeniu ekspozycji na lek podczas ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Kliniczne badania farmakokinetyczne były prowadzone z następującymi substancjami: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (etynyloestradiol, lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych leków zwiększających stężenie potasu (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Podobne działanie może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy AIIRA. Jednoczesne stosowanie z preparatami litu nie jest zalecane, jednak jeśli jest niezbędne, zalecana jest regularna kontrola stężenia litu w surowicy.

Jeśli leki z grupy AIIRA są stosowane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (w dawce > 3 g na dobę) i niselektywnie działającymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Tak jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), jednoczesne stosowanie AIIRA i leku z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej, ostrej niewydolności nerek i do zwiększenia stężenia potasu, szczególnie u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Terapię skojarzoną należy stosować ostrożnie,

szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Dzieci i młodzież*

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na 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.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Hyposart, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

### **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 możliwość wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia podczas stosowania kandesartanu.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *Leczenie nadciśnienia tętniczego*

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Występowanie działań niepożądanych nie ma związku z dawką i wiekiem. Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie leczzonej kandesartanem cyleksetylem (3,1%) i stosującej placebo (3,2%).

W analizie zbiorczej danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane związane z kandesartanem cyleksetylem były zdefiniowane na podstawie częstości występowania o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo. Na bazie tej definicji, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, ból głowy i infekcje układu oddechowego.

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

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w tabelach w tym punkcie: 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  $< 1/1000$ ), 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, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie 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	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Ogólnie, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu kandesartanu na wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów stosujących kandesartan zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zalecane jest okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu było monitorowane u 255 dzieci i nastolatków z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do  $< 18$  lat, w 4-tygodniowym klinicznym badaniu skuteczności oraz w rocznym badaniu otwartym (patrz punkt 5.1). W obrębie niemal wszystkich układów i narządów częstość występowania zdarzeń niepożądanych u dzieci mieści się w zakresie często/niezbyt często. Podczas gdy charakter i ciężkość/nasilenie zdarzeń niepożądanych są podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz tabela poniżej), częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych są wyższe u dzieci i młodzieży, szczególnie w odniesieniu do:

- Ból głowy, zawroty głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych występują „bardzo często” ( $\geq 1/10$  osób) u dzieci, a „często” ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  osób) u dorosłych



- Kaszel występuje „bardzo często” ( $\geq 1/10$  osób) u dzieci a „bardzo rzadko” ( $< 1/10\ 000$  osób) u dorosłych.
- Wysypka występuje „często” ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  osób) u dzieci, a „bardzo rzadko” ( $< 1/10\ 000$  osób) u dorosłych.
- Hiperkaliemia, hiponatremia oraz nieprawidłowa czynność wątroby występują „niezbyt często” ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  osób) u dzieci a „bardzo rzadko” ( $< 1/10\ 000$  osób) u dorosłych.
- Niemiarowość zatokowa, zapalenie nosogardła, gorączka występują „często” ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  osób), a ból jamy ustnej i gardła występują „bardzo często” ( $\geq 1/10$  osób) u dzieci, ale nie były zgłaszane u osób dorosłych. Jednakże, jest to zjawisko przejściowe i bardzo powszechnie występujące u dzieci.

Ogólny profil bezpieczeństwa kandesartanu cyleksetylu u dzieci i młodzieży nie różni się istotnie od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

#### *Leczenie niewydolności serca*

Profil działań niepożądanych kandesartanu stosowanego u pacjentów z niewydolnością serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów. W programie klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie kandesartanu w dawkach do 32 mg (n=3803) z działaniem placebo (n=3796), 21,0% pacjentów w grupie otrzymującej kandesartan i 16,1% pacjentów w grupie placebo przerwało terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek.

Te działania były częstsze u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów, którzy przyjmowali inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) spironolakton.

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
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
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie 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	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek to działania niepożądane występujące często u pacjentów stosujących kandesartan w leczeniu niewydolności serca. Zalecana jest okresowa kontrola 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można wnioskować, że główne objawy przedawkowania to niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetyl) powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

### Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego 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 przez podanie we wlewie, na przykład izotonicznego roztworu soli. Jeśli postępowanie to nie będzie wystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne. Kandesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II, proste, kod ATC: C09CA06

#### Mechanizm działania

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<sub>1</sub>).

#### Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetyl jest pro-lekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany do postaci czynnej, kandesartanu, w procesie hydrolizy estru. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT<sub>1</sub>, silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie zmniejsza aktywności konwertazy angiotensyny, która powoduje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność

konwertazy angiotensyny i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan i inhibitory ACE, wykazano, iż częstotliwość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów stosujących kandesartan cyleksetyl. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami ani kanałami jonowymi mającymi duże znaczenie w regulacji układu sercowo-naczyniowego ani ich nie blokuje. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Nadciśnienie tętnicze*

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem zmniejszenia ogólnoustrojowego oporu obwodowego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Brak doniesień o poważnym lub znacznym obniżeniu ciśnienia po zażyciu pierwszej dawki lub „efekcie z odbicia” po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu działanie hipotensyjne występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie krwi przy zastosowaniu jakiegokolwiek dawki występuje zwykle w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania leku. Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że średnie wzmocnienie działania po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było nieznaczne. Biorąc pod uwagę stan poszczególnych pacjentów, u niektórych z nich można oczekiwać większego niż średnie wzmocnienia działania leku. Kandesartan cyleksetyl podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku w przerwach między kolejnymi dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 1268 pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mm Hg podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg podczas stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wynosiła 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazidu działanie tych leków obniżające ciśnienie krwi sumuje się. Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe było obserwowane również, kiedy kandesartan cyleksetyl podawany był w połączeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W nierandomizowanym 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 ani nie zwiększa współczynnika przesączania kłębuszkowego, ale powoduje zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego oraz frakcji filtracyjnej. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, iż leczenie nadciśnienia tętniczego kandesartanem cyleksetylem zmniejsza wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-24%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W trwającym średnio 3,7 roku randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku powyżej 80 lat) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu, stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów stosujących kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędnym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończony zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów stosujących kandesartan odnotowano 26,7 przypadków na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej - 30 przypadków na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### *Dzieci i młodzież – nadciśnienie tętnicze*

Działania przeciwnadciśnieniowe kandesartanu były oceniane u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do <6 lat oraz w wieku od 6 do <17 lat w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych, 4-tygodniowych badaniach klinicznych mających na celu ustalenie dawki optymalnej.

U dzieci w wieku od 1 do <6 lat, 93 pacjentów, z których 74% miało chorobę nerek, zostało zrandomizowanych do otrzymywania doustnej dawki kandesartanu cyleksetylu w zawiesinie wynoszącej 0,05, 0,20 lub 0,40 mg/kg raz na dobę. Główną metodą analizy stanowiła ocena nachylenia zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego (ang. SBP) w funkcji dawki. SBP oraz ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. DBP) zmniejszyło się o 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg względem wartości wyjściowych w trzech grupach dawkowych kandesartanu cyleksetylu. Jednakże, jako że w badaniach nie było grupy kontrolnej pacjentów przyjmujących placebo, rzeczywista wielkość wpływu leku na ciśnienie tętnicze pozostaje niepewna, co sprawia, że dokonanie wiążącej oceny równowagi korzyści/ryzyka w tej grupie wiekowej jest trudne.

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat, 240 pacjentów zostało zrandomizowanych do otrzymywania placebo albo małej, średniej lub dużej dawki kandesartanu cyleksetylu w proporcjach 1: 2: 2: 2. U dzieci o masie ciała < 50 kg, dawki kandesartanu cyleksetylu wynosiły 2, 8 lub 16 mg raz na dobę. U dzieci o masie ciała > 50 kg, dawki kandesartanu cyleksetylu wynosiły 4, 16 lub 32 mg raz na dobę. Kandesartan w dawkach analizowanych łącznie zmniejszał ciśnienie tętnicze skurczowe w pozycji siedzącej (SiSBP) o 10,2 mmHg ( $P < 0,0001$ ) oraz ciśnienie tętnicze rozkurczowe w pozycji siedzącej (SiDBP) ( $P = 0,0029$ ) o 6,6 mmHg, względem wartości wyjściowych. W grupie pacjentów przyjmujących placebo również obserwowano zmniejszenie SiSBP o 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) oraz zmniejszenie SiDBP o 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ) względem wartości wyjściowych. Pomimo znacznego efektu placebo wszystkie poszczególne dawki kandesartanu (oraz wszystkie dawki połączone) wykazywały znamienne wyższość względem placebo. Maksymalna odpowiedź polegająca na zmniejszeniu ciśnienia krwi u dzieci o masie ciała poniżej oraz powyżej 50 kg była osiągnięta odpowiednio przy stosowaniu dawek 8 mg oraz 16 mg, a powyżej tych dawek odpowiedź osiągała plateau.

Spośród pacjentów włączonych do badań, 47% stanowiły dzieci rasy negroidalnej oraz 29% stanowiły dziewczynki; średnia wieku  $\pm$  SD wynosiła 12,9  $\pm$  2, 6 lat. U dzieci w wieku od 6 do <17 lat obserwowano tendencję do mniejszego wpływu leku na ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów rasy negroidalnej w porównaniu z pacjentami nienależącymi do rasy negroidalnej.

#### Niewydolność serca

Badanie CHARM (Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) wykazało, że leczenie kandesartanem cyleksetylu zmniejsza umieralność, konieczność

hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz poprawia stan pacjentów z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory serca.

Program badań CHARM, kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmował pacjentów z niewydolnością serca stopnia 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 była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Added (n=2548) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Preserved (n=3023) z udziałem pacjentów, u których LVEF była większa niż 40%. Pacjenci poddawani od początku optymalnej terapii z powodu niewydolności serca byli przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan 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 obserwowani przez średnio 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało kandesartan cyleksetylu, w tym 63% w dawce 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative, złożony punkt końcowy składający się z umieralności z powodu chorób układu krążenia lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, był znacząco zredukowany po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo, współczynnik ryzyka (HR) 0,77 (95% CI: 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) pacjentów z grupy stosującej kandesartan i 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) pacjentów w grupie z placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 7% (95% CI: 11,2-2,8). Przez cały okres trwania badania, 14 pacjentów musiało być poddanych leczeniu, aby uchronić jednego pacjenta przed śmiercią z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składa się ogólna umieralność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był także znacząco zmniejszony po zastosowaniu kandesartanu, HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). 36,6% (95% CI: 33,7-39,7) pacjentów stosujących kadesartan i 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). Obydwie składowe złożonego punktu końcowego, umieralność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), przyczyniły się do korzystnego efektu kandesartanu. W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylem poprawił się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ( $p = 0,008$ ).

W badaniu CHARM-Added złożony punkt końcowy, składający się z umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych i 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%. 37,9% (95% CI: 35,2-40,6) pacjentów stosujących kadesartan i 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). Przez cały okres trwania badania, 23 pacjentów musiało być poddanych leczeniu, aby uchronić jednego pacjenta przed śmiercią z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składa się całkowita umieralność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był również znacząco zmniejszony podczas stosowania kandesartanu, HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98,  $p = 0,021$ ). 42,2% (95% CI: 39,5-45,0) pacjentów stosujących kadesartan i 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). Obydwie składowe złożonego punktu końcowego, umieralność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), przyczyniły się do korzystnego wpływu kandesartanu. W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylem poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ( $p = 0,020$ ).

W badaniu CHARM-Preserved złożony punkt końcowy, na który składa się umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, nie był statystycznie znacząco zmniejszony, HR 0,89 (95% CI: 0,77-1,03,  $p = 0,118$ ).

Ogólna umieralność nie była znacząco statystycznie mniejsza w żadnym z poszczególnych badań CHARM. Jednakże, ogólna umieralność z różnych przyczyn oceniana była również dla wszystkich populacji łącznie w badaniach CHARM-Alternative i CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79-0,98, p=0,018) oraz wszystkich trzech badaniach, HR 0,91 (95% CI 0,83-1,00, p=0,055).

Korzystny wpływ kandesartanu był spójny nie zależnie od wieku, płci i innych stosowanych jednocześnie leków. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów stosujących jednocześnie beta-blokery i inhibitory konwertazy angiotensyny, a skuteczność ta obserwowana była niezależnie od tego, czy pacjent stosował inhibitory konwertazy angiotensyny w dawkach docelowych, zgodnie z zalecanymi schematami leczenia.

U pacjentów z niewydolnością serca i zahamowaną czynnością skurczową lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory, 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.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym, kandesartan cyleksetyl przekształcany jest do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością. Dlatego też, szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi 14%. Średnie maksymalne stężenie kandesartanu w surowicy ( $C_{max}$ ) występuje po 3-4 godzinach po przyjęciu tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze wzrostem dawki, w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależności od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Pokarm nie wpływa znacząco na wielkość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

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

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

#### Biotransformacja i wydalanie

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko niewielka część jest eliminowana podczas metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne dane z badań dotyczących interakcji wykazały brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie powinny wystąpić interakcje w badaniach *in vivo* z lekami, których metabolizm jest zależny od cytochromu P450 i izoenzymów: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Schyłkowy okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu znakowanego izotopem <sup>14</sup>C kandesartanu cyleksetylu, około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy 56% dawki wykrywa w kale się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) i pole pod krzywą stężeń (AUC) kandesartanu zwiększyło się odpowiednio o mniej więcej 50% i 80% w porównaniu z młodszymi pacjentami. Jednakże, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu dawki kandesartanu są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) oraz pole pod krzywą stężeń (AUC) dla kandesartanu zwiększyły się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o mniej więcej 50 i 70%, ale okres półtrwania nie zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz pola pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększały się odpowiednio mniej więcej o 50 i 110%. Schyłkowy okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Pole pod krzywą stężeń (AUC) kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie i u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek były podobne.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu zwiększało się o mniej więcej 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów ciężką niewydolnością wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne kandesartanu były oceniane u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do <6 lat oraz od 6 do <17 lat w dwóch badaniach farmakokinetycznych (PK) z zastosowaniem dawki pojedynczej.

U dzieci w wieku od 1 do <6 lat, 10 dzieci o masie ciała od 10 do <25 kg otrzymywało dawkę pojedynczą leku wynoszącą 0,2 mg/kg w zawiesinie doustnej. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy  $C_{max}$  a AUC w zależności od wieku lub masy ciała dziecka. Nie gromadzono żadnych

danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekami w tej populacji pozostaje nieznana.

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat, 22 dzieci otrzymywało pojedynczą dawkę leku w postaci tabletki 16 mg. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy  $C_{max}$  a AUC w zależności od wieku. Jednakże, masa ciała wydaje się istotnie korelować z  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) oraz AUC ( $p=0,011$ ). Nie gromadzono żadnych danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekami w tej populacji pozostaje nieznana.

U dzieci w wieku >6 lat stwierdzono ekspozycję podobną jak u dorosłych, którym podawano taką samą dawkę leku.

Farmakokinetyka kandesartanu cyleksetylu nie była badana u pacjentów pediatrycznych w wieku <1 roku.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania klinicznie znaczących dawek. Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny w stosunku do obniżenia ciśnienia tętniczego, które prowadziło do zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto, kandesartan powoduje rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Zmiany te rozważane są jako spowodowane przez działanie farmakologiczne kandesartanu. Nie wydaje się, aby rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego miał jakikolwiek związek ze stosowaniem u ludzi kandesartanu 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 mutageniczności wskazują, iż kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

W badaniach przedklinicznych u normotensyjnych noworodków i młodych osobników szczurów kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała oraz masy serca. Podobnie jak u zwierząt dorosłych, uważa się, że efekty te wynikają z działania farmakologicznego kandesartanu. Podczas stosowania najmniejszej dawki wynoszącej 10 mg/kg ekspozycja na kandesartan była od 12 do 78 razy wyższa niż poziomy obserwowane u dzieci w wieku od 1 do <6 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg oraz od 7 do 54 razy wyższe niż poziomy obserwowane u dzieci w wieku od 6 do <17 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 16 mg. Jako że w tych badaniach nie określono poziomu, przy którym nie obserwuje się efektów działania leku, margines bezpieczeństwa dla tych wpływów na masę serca oraz kliniczna istotność tego oddziaływania pozostają nieznane.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa krytycznie ważną rolę w rozwoju nerki w życiu płodowym. Wykazano, że zablokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron prowadzi do nieprawidłowego rozwoju nerek u bardzo młodych myszy. Podawanie leków, które oddziałują bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron może zaburzać prawidłowy rozwój nerek. Z tego powodu dzieci w wieku poniżej 1 roku nie powinny przyjmować leku Hyposart (patrz punkt 4.3).



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hydroksypropyloceluloza  
Makrogol 6000  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko Hyposart 4 mg i 8 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC pakowane w tekturowe pudełka.

Wielkość opakowania to 14, 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pełplińska 19  
83-200 Starogard Gdański

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

18971, 18972, 18973, 18974

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2011-11-30

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

26.02.2015 r.