

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cantess, 8 mg, tabletki
Cantess, 16 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cantess, 8 mg
Każda tabletką zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 54,80 mg laktozy jednowodnej.

Cantess, 16 mg
Każda tabletką zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 109,60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Cantess, 8 mg
Różowa, okrągła, płaska tabletką o fazowanej krawędzi, z kreską dzielącą po jednej stronie. Kreska dzieląca ułatwia przełamanie tabletki na pół w celu łatwiejszego połknięcia, a nie w celu podziału na równe dawki.

Cantess, 16 mg
Różowa, okrągła, tabletką o fazowanej krawędzi, z kreską dzielącą po jednej stronie. Kreska dzieląca ułatwia przełamanie tabletki na pół w celu łatwiejszego połknięcia, a nie w celu podziału na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cantess wskazany jest w leczeniu:

- samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych;
- nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat;
- dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$), jeśli inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) nie są tolerowane lub jako lek dodany do inhibitora ACE u pacjentów z objawową niewydolnością serca, pomimo optymalnego leczenia, jeśli antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 8 mg raz na dobę. Optymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których

nie uzyska się wystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę i maksymalnie do 32 mg raz na dobę. Leczenie należy dostosować w zależności od uzyskanych zmian ciśnienia tętniczego.

Cantess można również podawać z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazydu powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas stosowania różnych dawek produktu Cantess.

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. u pacjentów z możliwym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów podawanych dializoterapii, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji na leczenie.

Doświadczenie dotyczące stosowania kandesartanu u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji na leczenie. Stosowanie produktu leczniczego Cantess jest przeciwwskazane 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 produktu leczniczego Cantess i jednoczesne zastosowanie innych leków, 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 to 4 mg raz na dobę.

- Pacjenci o masie ciała <50 kg: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego dawkę można zwiększyć do maksymalnie 8 mg raz na dobę.

- Pacjenci o masie ciała \geq 50 kg: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego 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).

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

Optymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni.

U dzieci z możliwością zmniejszenia objętości krwi krążącej (np. pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie w przypadku istniejących zaburzeń czynności nerek), leczenie lekiem Cantess należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż zazwyczaj stosowana dawka początkowa (patrz punkt 4.4).

Nie badano stosowania leku Cantess u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m² nie były prowadzone (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież rasy czarnej

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów

innych ras (patrz punkt 5.1).

Dzieci w wieku od 1 roku do < 6 lat

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci w wieku od 1 do < 6 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, lecz nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Stosowanie leku Cantess u dzieci w wieku poniżej 1 roku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie w niewydolności serca

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Cantess wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki docelowej 32 mg raz na dobę (dawka maksymalna) lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, podwajając dawkę, w odstępach co najmniej 2 tygodniowych (patrz punkt 4.4). Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek, w tym kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Produkt leczniczy Cantess może być podawany z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi oraz glikozydami naporstnicy lub ze skojarzeniem tych produktów leczniczych. Cantess może być podawany w skojarzeniu z inhibitorem ACE pacjentom z objawową niewydolnością serca, pomimo optymalnego, standardowego leczenia niewydolności serca, jeśli antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolaktonu) oraz produktu leczniczego Cantess. Można rozważyć takie leczenie skojarzone 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, pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (hipowolemią), zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kandesartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca. Dane na ten temat nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Cantess należy stosować raz na dobę, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną kandesartanu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1.
- Dzieci w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli podwójna blokada układu RAA jest absolutnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty i monitorować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenia czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, u podatnych pacjentów leczonych produktem Cantess mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek.

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

Ocena stanu klinicznego pacjentów z niewydolnością serca powinna uwzględniać 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. W badaniach klinicznych dotyczących niewydolności serca nie uczestniczyli pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 265 $\mu\text{mol/l}$ (> 3 mg/dl).

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

Nie badano stosowania kandesartanu u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m² (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, zaburzeń czynności nerek i hiperkaliemii, może się zwiększać w przypadku stosowania produktu Cantess w skojarzeniu z inhibitorem ACE (patrz punkt 4.8).

Również nie zaleca się leczenia skojarzonego trzema składnikami - inhibitorem ACE, antagonistą receptora mineralokortykoidowego i kandesartanem. Stosowanie takiego leczenia skojarzonego jest możliwe tylko pod ścisłym nadzorem lekarza, z monitorowaniem czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze.

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

Hemodializa

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym AIIRA, mogą zwiększać stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Cantess u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze podczas leczenia produktem Cantess. Niedociśnienie może również wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u

których występuje zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa, np. u pacjentów otrzymujących duże dawki leków moczopędnych. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i wyrównać hipowolemię.

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 znaczne i wymagać dożylnego podania płynów i (lub) leków o działaniu zwężającym naczynia krwionośne.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, a także z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, dlatego nie zaleca się stosowania u nich produktu Cantess.

Hiperkaliemia

Podawanie produktu Cantess jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyną), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, jeśli jest to wskazane.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem Cantess może występować hiperkaliemia. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolaktonu) i produktu Cantess. Takie leczenie skojarzone można rozważyć jedynie po dokładnej ocenie możliwych korzyści i ryzyka.

Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie ściany naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub istniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) leczenie innymi produktami, które wpływają na ten układ, wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia tętniczego, azotemii, skąpomoczem lub (rzadko) ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć podobnego działania po zastosowaniu AIIRA. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub z zaburzeniami naczyniowo – mózgowymi może prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie kandesartanu może być nasilone przez inne produkty lecznicze o właściwościach obniżających ciśnienie tętnicze, zarówno stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i w innych wskazaniach.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania AIIRA podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne 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 inne leczenie (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 stosownych działań, aby zapobiec narażeniu na lek podczas ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Cantess zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Podobne działanie może wystąpić w odniesieniu do AIIIRA, dlatego nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania AIIIRA z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), tj. wybiórczymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym w dawce >3 g/dobę oraz niewybiórczymi NLPZ, może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIIRA i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz ryzyko zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Podczas takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

Dane z 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 pojedynczego produktu działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania AIIIRA w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIIRA 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. Choć brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że 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 punkt 5.3.

Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

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

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowaniu produktu Cantess w okresie karmienia, ponieważ brak danych dotyczących stosowania kandesartanu w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych leków, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Leczenie nadciśnienia tętniczego

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układowo - narządowa	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie układu oddechowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego/ zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
	Nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, 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	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Badania laboratoryjne

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu monitorowano w trakcie 4 tygodniowego badania oceniającego skuteczność oraz trwającego rok badania otwartego z udziałem 255 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do <18 lat z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.1). Obserwowane u dzieci działania niepożądane, dotyczące prawie wszystkich układów i narządów, występowały z częstością „częste” lub „niezbyt częste”. Podczas gdy rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i dorosłych są zbliżone (patrz tabela wyżej), to częstość wszystkich działań niepożądanych jest większa u dzieci i młodzieży, zwłaszcza:

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

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania kandesartanu cyleksetylu u dzieci i młodzieży nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa obserwowanego u osób dorosłych.

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. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek. Działania te występowały częściej u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza inhibitory ACE i (lub) spironolakton.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układowo - narządowa	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia
	Bardzo rzadko	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
	Nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, 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	Ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Badania laboratoryjne

U pacjentów leczonych produktem Cantess z powodu niewydolności serca często występuje hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można się spodziewać, że główne objawy przedawkowania to objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych doniesieniach dotyczących przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót do zdrowia przebiegał bez zakłóceń.

Postępowanie

Jeśli wystąpi niedociśnienie objawowe, należy zastosować leczenie objawowe i monitorować parametry czynności życiowych. Pacjenta należy położyć na plecach, z uniesionymi nogami. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość wewnątrznaczyniową przez dożylnie podanie płynów (np. izotonicznego roztworu chlorku sodu). Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartan cyleksetylu nie jest usuwany z organizmu metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora 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 sercowo - naczyniowych 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 I (AT1).

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do podawania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego ulega szybkiej przemianie (przez hydrolizę estru) do substancji czynnej, kandesartanu. Kandesartan jest AIIRA o wybiórczym powinowactwie do receptora AT₁.

Wiązanie

z receptorem jest silne, z powolną dysocjacją z połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje konwertazy angiotensyny, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Nie wpływa na aktywność ACE ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P. W trakcie kontrolowanych badań klinicznych porównujących kandesartan cyleksetylu z inhibitorami ACE częstość kaszlu u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych odgrywających istotną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT1) powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności reniny, zwiększenie stężenia angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest spowodowane zmniejszeniem obwodowego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia czynności serca. Brak danych wskazujących na nasilone obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub na występowanie 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, średnie dodatkowe działanie po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było niewielkie. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można oczekiwać działania silniejszego od przeciętnego. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i wyrównane obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między dawkami. W dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych z udziałem 1268 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym porównywano działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancję kandesartanu i losartanu. Obniżenie ciśnienia tętniczego podczas najmniejszego stężenia 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 potasowego w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wynosiła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu z hydrochlorotiazylem powoduje addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego. Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się również podczas skojarzonego stosowania kandesartanu cyleksetylu z amlodypiną lub felodypiną.

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

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach i albo nie zmienia, albo zwiększa współczynnik przesączania kłębuszkowego, natomiast zmniejsza się nerkowy opór naczyniowy i frakcja przesączania. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią, przeciwnadciśnieniowe leczenie kandesartanem cyleksetylu zmniejszyło wydalanie albumin z moczem (stosunek stężenia albumin do kreatyniny, średnio 30%, 95% CI 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

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) oceniano wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu 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 cyleksetylu, a w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do głównego punktu końcowego, który obejmował ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niezakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, a w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75-1,06, $p = 0,19$).

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą 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 nie wykazały 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.

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Kandesartan (badane dawki) obniżał ciśnienie skurczowe i rozkurczowe mierzone w pozycji siedzącej (SiSBP i SiDBP) odpowiednio o 10,22 mmHg ($p < 0,0001$) i 6,6 mmHg ($p < 0,0029$) w stosunku do wartości początkowych. W grupie otrzymującej placebo również obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego wobec wartości początkowych: SiSBP o 3,7 mmHg ($p = 0,0074$) i SiDBP o 1,80 mmHg ($p = 0,0992$). Mimo dużego efektu placebo, każda z dawek kandesartanu (i wszystkie dawki badane) była bardziej skuteczna niż placebo. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego u dzieci o masie ciała poniżej i powyżej 50 kg uzyskano po zastosowaniu dawek, odpowiednio, 8 mg i 16 mg, a działanie dawek większych ustaliło się na stałym poziomie.

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do badań 47% stanowili pacjenci rasy czarnej, 29% było płci żeńskiej, a średni wiek (\pm OS) wynosił 12,9 \pm 2,6 roku.

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat obserwowano słabsze działanie obniżające ciśnienie tętnicze u

pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Niewydolność serca

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

Program badawczy CHARM, przeprowadzony pod kontrolą placebo, metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 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 ACE z powodu nietolerancji (głównie z powodu kaszlu: 72%), CHARM-Added (n=2548) u pacjentów z LVEF \leq 40%, leczonych inhibitorami ACE 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 cyleksetylu (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). Średni okres obserwacji wynosił 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia, 63% pacjentów, którzy nadal przyjmowali kandesartan cyleksetylu (89%), otrzymywało dawkę docelową 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego, który stanowiła śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, była znacznie mniejsza w grupie otrzymującej kandesartan 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% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 30,1-36,0) i 40,0% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 37,0-43,1) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 7,0% (95% CI: 11,2 do 2,8). Na czternastu pacjentów leczonych kandesartanem przez cały okres badania jeden pacjent uniknął zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, obejmujący śmiertelność ze wszystkich przyczyn lub pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca, również znacznie zmniejszył się po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu - HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92, $p = 0,001$). 36,6% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 33,7-39,7) i 42,7% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 39,6-45,8) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). Obie składowe złożonych punktów końcowych – śmiertelność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca) wskazały korzystne działanie kandesartanu. Leczenie kandesartanem cyleksetylu powodowało poprawę czynnościową, ocenianą wg klasyfikacji NYHA ($p = 0,008$).

W badaniu CHARM-Added częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego, który stanowiła śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, była znacznie mniejsza w grupie otrzymującej kandesartan w porównaniu z placebo - HR 0,85 (95% CI: 0,75-0,96, $p = 0,011$). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. 37,9% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 35,2-40,6) i 42,3% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 39,6-45,1) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 4,4% (95% CI: 8,2 do 0,6). Na dwudziestu trzech pacjentów leczonych kandesartanem przez cały okres badania jeden pacjent uniknął zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy obejmujący śmiertelność ze wszystkich przyczyn lub pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca, również znacznie zmniejszył się po zastosowaniu kandesartanu - HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98, $p = 0,021$). 42,2% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 39,5-45,0) i 46,1% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 43,4- 48,9) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 3,9% (95% CI: 7,8 do 0,1). Obie składowe złożonych punktów końcowych – śmiertelność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca) wskazały korzystne działanie kandesartanu. Leczenie kandesartanem cyleksetylu powodowało poprawę czynnościową, ocenianą wg klasyfikacji NYHA ($p = 0,020$).

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

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn nie była statystycznie istotna podczas oddzielnej oceny każdego z trzech badań CHARM. Jednak śmiertelność ze wszystkich przyczyn określano również w analizie zbiorczej CHARM- Alternative i CHARM-Added - HR 0,88 (95% CI: 0,79-0,98, p=0,018) oraz we wszystkich trzech badaniach - HR 0,91 (95% CI: 0,83-1,00, p=0,055).

Korzystne działanie kandesartanu było niezależne od wieku, płci i innych stosowanych leków. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów przyjmujących jednocześnie beta-adrenolityki i inhibitory ACE, niezależnie, czy pacjenci przyjmowali inhibitory ACE w dawce docelowej, zalecanej w leczeniu.

U pacjentów z niewydolnością serca i osłabioną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory, LVEF \leq 40%) kandesartan zmniejsza 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 cyleksetylu jest przekształcany do substancji czynnej – kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu wynosi około 40% po doustnym podaniu roztworu kandesartanu cyleksetylu. Względna biodostępność leku w postaci tabletki w porównaniu z taką samą dawką doustną roztworu wynosi około 34%, z bardzo małą zmiennością. 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 zakresie dawek leczniczych. Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie wpływa znacząco na wartość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC). Kandesartan jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną kandesartanu.

Metabolizm i eliminacja

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

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 skutek przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem ¹⁴C, około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, 7% w postaci nieczynnego metabolitu, około 56% dawki jest odzyskiwane w kale w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnego metabolitu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości C_{max} i AUC kandesartanu zwiększają się

odpowiednio o 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Jednak działanie hipotensyjne i częstość działań niepożądanych po podaniu określonej dawki produktu Cantess 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, ale 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 hemodializoterapii była zbliżona do wartości stwierdzanej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

Dzieci i młodzież

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

Dziesięcioro dzieci w wieku od 1 roku do <6 lat i o masie ciała od 10 do <25 kg otrzymało doustnie kandesartan w postaci zawiesiny, w pojedynczej dawce 0,2 mg/kg mc. Nie stwierdzono zależności C_{max} i AUC od wieku lub masy ciała. Ponieważ nie uzyskano danych odnośnie klirensu, nie wiadomo, czy istnieje zależność klirensu od masy ciała i (lub) wieku w tej populacji.

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

Narażenie po podaniu takiej samej dawki u dzieci w wieku >6 lat i u dorosłych była podobne. Nie badano farmakokinetyki kandesartanu cyleksetylu u dzieci w wieku <1 roku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych dotyczących toksyczności ogólnoustrojowej 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 czerwonych krwinek - powodował zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Działanie na nerki (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, obecność wałeczków zasadochłonnych; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym, które prowadzi do zmian przepływu krwi przez nerki. Ponadto kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu.

Rozrost i (lub) przerost komórek przykłębuszkowych prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego w przypadku stosowania dawek terapeutycznych kandesartanu.

W nieklinicznych badaniach na noworodkach i młodych szczurach z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała i masy serca. Tak jak u dorosłych zwierząt, zmiany te uznaje się za wynik farmakologicznego działania kandesartanu. Po podaniu najmniejszej dawki 10 mg/kg mc. narażenie na kandesartan było od 12 do 78 razy większe niż u dzieci

w wieku od 1 roku do <6 lat po podaniu kandesartanu cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg mc. i od 7 do 54 razy większe niż u dzieci w wieku do 6 do <17 lat otrzymujących kandesartan cyleksetylu w dawce 16 mg. Ponieważ w badaniach tych nie ustalono dawki niewywołującej dających się zaobserwować działań niepożądanych (NOAEL - no observable adverse effect level), nieznanym pozostaje margines bezpieczeństwa dotyczący wpływu na masę serca ani kliniczne znaczenie obserwacji.

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 zastosowaniu klinicznym kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego.

Nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylceluloza
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Glikolu dietylenowego monoetylowy eter
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 8 mg

Przezroczysty blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 lub 300 tabletek.

Tabletki 16 mg

Przezroczysty blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 lub 300 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kielczowska 2
55-095 Mirków

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23523
23524

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

03/11/2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO