

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranacand, 8 mg, tabletki
Ranacand, 16 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu.
Każda tabletką zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
8 mg: Każda tabletką zawiera 75,8 mg laktozy jednowodnej.

16 mg: Każda tabletką zawiera 151,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

8 mg: Różowa, marmurkowa tabletką w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznaczeniem „C” i „10” po obu stronach nacięcia na jednej stronie i z nacięciem na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

16 mg: Różowa, marmurkowa tabletką w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznaczeniem „C” i „11” po obu stronach nacięcia na jednej stronie i z nacięciem na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ranacand stosuje się:

- W leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych.
- W leczeniu 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 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 8 mg raz na dobę.

Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli leczenie dawką 8 mg nie pozwala na odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego, należy zwiększyć dawkę do 16 mg raz na dobę, lub do dawki maksymalnej 32 mg raz na dobę. Leczenie należy ustalać zależnie od reakcji ciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Ranacand może być stosowany równocześnie z innymi środkami obniżającymi ciśnienie (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Zaobserwowano, że stosowanie hydrochlorotiazynu równocześnie z dowolną dawką produktu leczniczego Ranacand powoduje dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia tętniczego, takich jak pacjenci, u których istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia dawką 4 mg (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, dawka początkowa wynosi 4 mg.

Dawkę należy zwiększać zależnie od reakcji pacjenta na leczenie.

Dane dla pacjentów z bardzo ciężkim lub schyłkowym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę należy ustalać zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Nie należy stosować produktu leczniczego Ranacand u pacjentów z poważnym zaburzeniem wątroby i (lub) z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów rasy czarnej

U pacjentów rasy czarnej działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze niż u pacjentów innych ras. W związku z tym u pacjentów rasy czarnej częściej niż u pacjentów innych ras w celu uzyskania kontroli ciśnienia krwi może być konieczne zwiększenie dawki produktu leczniczego Ranacand i jednoczesne zastosowanie leczenia skojarzonego (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 dawkę można zwiększyć do maksymalnie 8 mg raz na dobę.
- Pacjenci o masie ciała ≥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 konieczne (patrz punkt 5.1).

Stosowanie dawek większych niż 32 mg nie było badane u dzieci i młodzieży.

Większość działania obniżającego ciśnienie jest uzyskiwana w ciągu 4 tygodni.

U dzieci z możliwym zmniejszeniem objętości krwi krążącej (np. u pacjentów otrzymujących leki moczopędne, szczególnie u tych z zaburzeniami czynności nerek), podawanie produktu leczniczego Ranacand należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż podana powyżej (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Ranacand u dzieci ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m² (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 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 produktu leczniczego Ranacand u dzieci w wieku poniżej 1 roku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Dawkowanie w niewydolności serca

Zwykle zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Ranacand wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki docelowej wynoszącej 32 mg raz na dobę (dawka maksymalna) lub do największej tolerowanej dawki przez podwajanie dawki w odstępach co najmniej 2-tygodniowych (patrz punkt 4.4). Ocena stanu zdrowia pacjenta z niewydolnością serca powinna uwzględniać również ocenę funkcji nerek, w tym kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Produkt leczniczy Ranacand może być równocześnie stosowany z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym w skojarzeniu z inhibitorami ACE, β -adrenolitykami, lekami moczopędnymi i glikozydami naporstnicy lub z kombinacją tych produktów leczniczych. Ranacand 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. Nie zaleca się łączenia ACE inhibitorów, leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton) i produktu leczniczego Ranacand. Równoczesne stosowanie powyższych leków powinno być poprzedzone szczegółową oceną potencjalnych zysków i strat dla pacjenta (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zaburzeniami czynności nerek lub łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w leczeniu niewydolności serca u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia nie została ustalona. Dane nie są dostępne.

Podawanie

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Ranacand należy stosować raz na dobę, niezależnie od posiłków.

Jedzenie nie wpływa na biodostępność kandesartanu cyleksetylu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kandesartan cyleksetylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Dzieci w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ranacand z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

Niewydolność nerek

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia produktem leczniczym Ranacand u podatnych pacjentów można spodziewać się wystąpienia zmian w czynności nerek.

Podczas stosowania produktu leczniczego Ranacand u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z zaburzeniem czynności nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Ranacand u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) są ograniczone. U tych pacjentów dawka produktu leczniczego Ranacand powinna być ostrożnie zwiększana z równoczesną kontrolą ciśnienia tętniczego.

Badanie pacjentów z niewydolnością serca powinno obejmować okresowe badanie czynności nerek, szczególnie u osób w wieku 75 lat lub starszych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się kontrolowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Ranacand. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 265 $\mu\text{mol/l}$ (>3 mg/dl).

Dzieci i młodzież, w tym pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Ranacand u dzieci ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m² nie było badane (patrz punkt 4.2).

Leczenie skojarzone z inhibitorami ACE w niewydolności serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy Ranacand 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.

Hemodializa

W trakcie dializy blokada receptorów AT₁ może wywołać znaczne zmiany ciśnienia tętniczego na skutek zmniejszenia objętości osocza i zwiększenia aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów hemodializowanych dawka produktu leczniczego Ranacand powinna być ostrożnie zwiększana przy jednoczesnej kontroli ciśnienia tętniczego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, inne produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, np. antagoniści receptora angiotensyny II, mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ranacand u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia produktem leczniczym Ranacand u pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Niedociśnienie tętnicze może również wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. u pacjentów przyjmujących duże dawki leków moczopędnych. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie i wyrównać hipowolemię.

U dzieci z możliwością zmniejszenia objętości krwi krążącej (np. u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u tych z zaburzeniami czynności nerek), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych może dochodzić do niedociśnienia tętniczego spowodowanego zahamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron. W sporadycznych przypadkach, niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i może być konieczne podanie dożylnych płynów i (lub) leków powodujących skurcz naczyń krwionośnych.

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

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 przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ranacand w takich przypadkach.

Hiperkaliemia

Na podstawie doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron stwierdzono, że podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ranacand i leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem leczniczym Ranacand może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się okresowe badanie stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się łączenia ACE inhibitorów, leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton) i produktu leczniczego Ranacand. Równoczesne stosowanie powyższych leków powinno być poprzedzone szczegółową oceną potencjalnych zysków i strat dla pacjenta.

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 chorobą nerek jako chorobą podstawową, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ może prowadzić do wystąpienia ostrego

niedociśnienia, azotemii, skąpomoczu lub rzadziej, ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą niedokrwienną mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być wzmocnione stosowaniem innego leku obniżającego ciśnienie tętnicze, niezależnie czy lek ten jest przepisany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego czy stosowanie leku wynika z innych wskazań.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami AIIIRA w okresie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami AIIIRA nie jest uważana za konieczną, pacjentki planujące ciążę powinny przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W momencie stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami AIIIRA należy natychmiast przerwać i jeżeli jest to odpowiednie, wdrożyć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

U pacjentek miesiączkujących należy regularnie oceniać ewentualność ciąży. Konieczne jest przekazanie pacjentce odpowiednich informacji i (lub) podjęcie odpowiednich działań w celu zapobieżenia ekspozycji na produkt leczniczy podczas ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. (Patrz punkt 6.1)

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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).

Kliniczne badania farmakokinetyczne były prowadzone z następującymi związkami: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol / lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie zaobserwowano interakcji o znaczeniu klinicznym.

W trakcie równoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli zawierających potas, lub innych produktów leczniczych które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyny) należy monitorować poziom potasu (patrz punkt 4.4).

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i wystąpienie objawów toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów ACE. Podobne działanie może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Nie zaleca się łączenia kandesartanu z litem. W przypadku gdy leczenie skojarzone z litem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Gdy leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II stosowane są jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (np. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywnymi lekami z grupy NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i leków z grupy NLPZ może prowadzić do wystąpienia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwości wystąpienia ostrej niewydolności nerek, oraz zwiększenia stężenia potasu

w surowicy, w szczególności u pacjentów z wcześniej istniejącą słabą czynnością nerek. Podczas równoczesnego podawania tych leków należy zachować ostrożność, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać oraz rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego a następnie przeprowadzać badania okresowe.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji były prowadzone jedynie u pacjentów dorosłych.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie inhibitorów receptora angiotensyny II nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w 2. i 3. trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka występowania działania teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie były rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Podczas gdy dane z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania inhibitorów receptora angiotensyny II (AIIRA) są niedostępne, podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeżeli leczenie antagonistami receptora angiotensyny nie jest uważane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W momencie stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami AIIRA należy natychmiast przerwać i jeżeli jest to odpowiednie, wdrożyć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży ma toksyczny wpływ na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

W razie stosowania AIIRA od drugiego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego w kierunku kontroli czynności nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, należy starannie obserwować w kierunku wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących stosowania kandesartanu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania kandesartanu, korzystniejsze jest zastosowanie terapii o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa stosowania w czasie karmienia piersią, w szczególności w razie karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia w trakcie leczenia kandesartanem.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie nadciśnienia

Działania niepożądane zaobserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych były łagodne i krótkotrwałe. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych nie wykazała zależności od dawki ani wieku pacjentów. Częstość przypadków odstawienia leczenia z uwagi na występowanie działań niepożądanych była podobna w przypadku kandesartanu cyleksetylu (3,1%) i placebo (3,2%).

W analizie danych zebranych z badań klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem działania niepożądane związane ze stosowaniem kandesartanu cyleksetylu zdefiniowano jako związane ze stosowaniem kandesartanu cyleksetylu, jeżeli obserwowano je o co najmniej 1% częściej niż po zażyciu placebo.

Zgodnie z tą definicją najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty i bóle głowy oraz infekcje dróg oddechowych.

Poniżej znajduje się zestawienie działań niepożądanych zebranych na podstawie badań klinicznych i doświadczenia w stosowaniu leku po wprowadzeniu na rynek.

Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich tabelach w sekcji 4.8 została sklasyfikowana w następujący sposób: 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 występowania	Działania 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 układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, 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 podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Wyniki badań laboratoryjnych

Na ogół, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu produktu leczniczego Ranacand na wyniki rutynowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ranacand zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych kandesartanu u pacjentów z niewydolnością serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów. W badaniu klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie kandesartanu cyleksetylu w dawkach do 32 mg (n = 3803) z działaniem placebo (n = 3796), u 21,0% pacjentów z grupy otrzymującej kandesartan cyleksetylu i 16,1% z grupy pacjentów otrzymujących placebo przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek. Działania te częściej występowały u pacjentów w wieku 70 lat i starszych, diabetyków lub pacjentów przyjmujących inny produkt leczniczy działający na układ renina-angiotensyna-aldosteron, a zwłaszcza inhibitory ACE i (lub) spironolakton.

Poniżej znajduje się zestawienie działań niepożądanych zebranych na podstawie badań klinicznych i doświadczenia w stosowaniu leku po wprowadzeniu na rynek.

Klasyfikacja układów	Częstość	Działania niepożądane
----------------------	----------	-----------------------

i narządów	występowania	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	Hiperkaliemia
	bardzo rzadko	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo rzadko	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo rzadko	Kaszel
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 podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

Wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Ranacand ze wskazaniem leczenia niewydolności serca często występuje hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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 działań niepożądanych u dzieci mieści się w zakresie często/niezbyt często. Podczas gdy charakter i nasilenie zdarzeń niepożądanych są podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz tabela powyżej), częstości występowania wszystkich działań niepożądanych są wyższe u dzieci i młodzieży, szczególnie w przypadku:

- bólu głowy, zawrotów głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych występujących „bardzo często” ($\geq 1/10$ osób) u dzieci a „często” ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ osób) u dorosłych.
- kaszlu występującego „bardzo często” ($\geq 1/10$ osób) u dzieci a „bardzo rzadko” ($< 1/10\ 000$ osób) u dorosłych.
- wysypki występującej „często” ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ osób) u dzieci a „bardzo rzadko” ($< 1/10\ 000$ osób) u dorosłych.
- hiperkaliemii, hiponatremii oraz nieprawidłowej czynności wątroby występujących „niezbyt często” ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ osób) u dzieci a „bardzo rzadko” ($< 1/10\ 000$ osób) u dorosłych.
- niemiarowości zatokowej, zapalenia nosogardła, gorączki występujących „często” ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ osób) oraz bólu jamy ustnej i gardła występującego „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.

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

Postępowanie

W razie wystąpienia objawowego 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, podając wlew z np. izotonicznym roztworem soli. Jeśli postępowanie to nie będzie skuteczne, 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: C09 CA 06.

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 krańcowego 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 (AT₁).

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem odpowiednim do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany na drodze hydrolizy estru, do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na receptory AT₁ charakteryzującym się silnym wiązaniem z receptorem i powolnym odblokowywaniem tego połączenia. Nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje aktywności ACE, która powoduje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność ACE i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. Kontrolowane badania kliniczne, w których porównywano kandesartan z inhibitorami ACE wykazały, że częstość występowania kaszlu u pacjentów zażywających kandesartan cyleksetylu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami hormonów ani kanałami jonowymi mającymi duże znaczenie w regulacji układu sercowo-naczyniowego i ich nie blokuje. Działanie antagonistyczne na receptory (AT₁) angiotensyny II wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Nie ma doniesień o znacznym lub nasilonym niedociśnieniu po zażyciu pierwszej dawki lub efektu „odbicia” po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu, działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas długotrwałego leczenia pełne działanie hipotensyjne z zastosowaniem jakiegokolwiek dawki występuje zwykle w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Wyniki metaanalizy wykazały, że średni wzrost skuteczności leczenia po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę był nieznaczny. Analizując jednak różnice międzypersoniczne, u niektórych pacjentów można oczekiwać większej od średniej skuteczności leczenia. Zażywanie kandesartanu cyleksetylu raz na dobę zapewnia skuteczne i płynne obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymujące się przez ponad 24 godziny, z małą różnicą 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 łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego wynosiło 13,1/10,5 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazidu działanie przeciwnadciśnieniowe tych leków sumuje się. Wzmocnienie efektu przeciwnadciśnieniowego uzyskuje się również podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i amlodypiny lub felodypiny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) jest słabsze niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym, z udziałem 5156 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 względem 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym nie wpływa na współczynnik filtracji kłębuszkowej ani nie zwiększa go, powoduje natomiast 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, że w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego kandesartanem cyleksetylu zmniejsza się wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do klirensu kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W randomizowanym badaniu klinicznym Study on Cognition and Prognosis in the Elderly trwającym średnio 3,7 lat, w którym brało udział 4937 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (w wieku 70-89 lat; 21% pacjentów w wieku 80 lat lub starszych), badano wpływ kandesartanu cyleksetylu stosowanego raz na dobę w dawkach 8-16 mg (średnia dawka 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 zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, który stanowiły ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów

zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, natomiast w grupie kontrolnej 30 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (ryzyko względne 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, p = 0,19).

Dzieci i młodzież – nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu było 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, wieloośrodkowych, 4-tygodniowych badaniach klinicznych.

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 mc. 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, ponieważ w badaniach nie było grupy kontrolnej pacjentów przyjmujących placebo, rzeczywista wielkość wpływu leku na ciśnienie tętnicze pozostaje niepewna, co sprawia, że dokonanie wiążącej oceny stosunku korzyści do 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 zmniejszył 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 czarnej oraz 29% stanowiły dziewczynki; średnia wieku +/- SD wynosiła 12,9 +/- 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 czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

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.

To badanie, kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby obejmowało pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, należących do grup od II do IV według klasyfikacji NYHA i składało się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative (n = 2028) z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami ACE z powodu ich nietolerancji (głównie z powodu kaszlu, 72%), u których LVEF ≤ 40%; CHARM-Added (n = 2548) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami ACE, u których LVEF ≤ 40%, i CHARM-Preserved (n = 3023) z udziałem pacjentów, u których LVEF > 40%. Pacjenci leczeni optymalnie z powodu przewlekłej niewydolności serca zostali losowo przydzieleni do grupy placebo lub grupy kandesartanu cyleksetylu (w dawkach zwiększanych stopniowo od 4 mg lub 8 mg raz na dobę do 32 mg raz na dobę, bądź największej tolerowanej dawki; średnia dawka wynosiła 24 mg) i byli obserwowani w medianie 37,7 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia 63% pacjentów nadal przyjmujących kandesartan cyleksetylu (89%) otrzymywało najwyższą dawkę wynoszącą 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative umieralność z powodu chorób układu krążenia lub pierwsza hospitalizacja z powodu przewlekłej niewydolności serca, oceniane jako złożony punkt końcowy, była znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo (HR 0,77, 95% CI 0,67-0,89, $p < 0,001$). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. Punkt końcowy wśród pacjentów przyjmujących kandesartan osiągnęło 33,0% (95%CI: 30,1 do 36,0) a wśród pacjentów przyjmujących placebo 40,0% (95%CI: 37,0 do 43,1), bezwzględna różnica 7,0% (95%CI: 11,2 do 2,8). W badaniu tym jeden pacjent na 14 leczonych kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Ogólna umieralność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, oceniane jako złożony punkt końcowy, była także znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu HR 0,80 (95% CI 0,70-0,92, $p = 0,001$). Złożony punkt końcowy wśród pacjentów przyjmujących kandesartan osiągnęło 36,6% (95%CI: 33,7 do 39,7) a wśród pacjentów przyjmujących placebo 42,7% (95%CI: 39,6 do 45,8), bezwzględna różnica 6,0% (95%CI: 10,3 do 1,8). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu przewlekłej niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu poprawił się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ($p = 0,008$).

W badaniu CHARM-Added umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu przewlekłej niewydolności serca, oceniane jako złożony punkt końcowy, była znacząco mniejsza 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%. Złożony punkt końcowy wśród pacjentów przyjmujących kandesartan osiągnęło 37,9% (95%CI: 35,2 do 40,6) a wśród pacjentów przyjmujących placebo 42,3% (95%CI: 39,6 do 45,1), bezwzględna różnica 4,4% (95%CI: 8,2 do 0,6). W badaniu tym jeden pacjent na 23 leczonych kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Całkowita umieralność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu przewlekłej niewydolności serca, oceniane jako złożony punkt końcowy, były również znacząco mniejsze podczas stosowania kandesartanu (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p = 0,021$). Złożony punkt końcowy wśród pacjentów przyjmujących kandesartan osiągnęło 42,2% (95%CI: 39,5 do 45,0) a wśród pacjentów przyjmujących placebo 46,1% (95%CI: 43,4 do 48,9), bezwzględna różnica 3,9% (95%CI: 7,8 do 0,1). Kandesartan wpływał korzystnie na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości. W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylem poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ($p = 0,020$).

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

Ogólna umieralność nie była statystycznie znamienna gdy oceniano ją oddzielnie w każdym z trzech badań CHARM. Jednak ogólna umieralność była oceniana również łącznie w badaniach CHARM-Alternative i CHARM-Added (HR 0,88, 95% CI 0,79-0,98, $p = 0,018$) oraz we wszystkich trzech badaniach (HR 0,91, 95% CI 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Korzystny wpływ kandesartanu na zmniejszenie śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych i częstości hospitalizacji z powodu przewlekłej niewydolności serca nie zależał od wieku, płci i innych stosowanych jednocześnie leków. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów zażywających jednocześnie β -adrenolityki i inhibitory ACE, a skuteczność kandesartanu stwierdzono niezależnie od stosowania inhibitorów ACE w dawkach docelowych, zgodnie z zalecanymi schematami leczenia.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzoną czynnością 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 cyleksetylu jest przekształcany do postaci czynnej – kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci roztworu doustnego kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością osobniczą. Szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi 14%. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) występuje po 3-4 godzinach od zażycia tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależności od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Spożywany posiłek nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

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

Biodostępność kandesartanu nie zależy od przyjmowanego pożywienia.

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmięnionej z moczem i żółcią i tylko niewielka część jest metabolizowana w wątrobie (CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazują wpływu na CYP2C9 i CYP3A4. W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano interakcji z lekami których metabolizm zależy od cytochromu P450 izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i nie należy oczekiwać takiej interakcji *in vivo*. Okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

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

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

W porównaniu do pacjentów młodszych, u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) C_{max} i AUC kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 80%. Jednakże, reakcja ciśnienia krwi oraz częstość występowania działań niepożądanych są podobne po podaniu dawki kandesartanu u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek C_{max} oraz AUC kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o około 50% i 70%, jednak $t_{1/2}$ nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wartości te zwiększają się odpowiednio o około 50% i 110%. $T_{1/2}$ w fazie eliminacji kandesartanu był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. AUC kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek były podobne.

W dwóch badaniach obejmujących pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby zaobserwowano wzrost średni AUC kandesartanu o około 20% w jednym badaniu i o około 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Nie ma danych dotyczących ciężkiej niewydolności 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 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 mc. w zawieszynie 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 dzieci w wieku <1 roku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest dowodów wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania dawek o znaczeniu klinicznym. Przedkliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry czerwonych komórek krwi. Kandesartan powodował zmniejszenie liczby czerwonych komórek krwi (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozszerzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne; zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być spowodowany zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, co powodowało zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto kandesartan powoduje rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te zostały spowodowane farmakologicznym działaniem kandesartanu. Nie obserwowano rozrostu/przerostu komórek aparatu przykłębuszkowego u ludzi przyjmujących kandesartan w dawkach terapeutycznych.

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 mc. ekspozycja na kandesartan była od 12 do 78 razy wyższa niż stężenia obserwowane u dzieci w wieku od 1 do <6 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg mc. oraz od 7 do 54 razy wyższe niż stężenia obserwowane u dzieci w wieku od 6 do <17 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 16 mg. Ponieważ w tych badaniach nie określono stężenia, 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 kandesartanu (patrz punkt 4.3).

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

Kandesartan stosowany w dawkach terapeutycznych w badaniach *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutagenności nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego.

Kandesartan nie wykazuje działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 6000
Karmeloza wapniowa
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8 mg: Pozwolenie nr 17089
16 mg: Pozwolenie nr 17090

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.04.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.07.2023 r.