

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kandesar, 8 mg, tabletki

Kandesar, 16 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kandesar, 8 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 105,85 mg laktozy jednowodnej.

Kandesar, 16 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 74,155 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Kandesar, 8 mg, tabletki:

Niepowlekane tabletki w kolorze różowym do czerwono-brązowego z białawą mozaiką, okrągłe (o średnicy 8 mm), obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej. Tabletki można podzielić na równe dawki.

Kandesar, 16 mg, tabletki:

Niepowlekane tabletki w kolorze jasnoróżowym do bladoczerwonego, okrągłe (o średnicy 7,1 mm), obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej. Tabletki można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Kandesar wskazany jest w:

- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych,
- leczeniu 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 objawami niewydolności serca, pomimo optymalnej terapii, gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1),
- leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do  $< 18$  lat.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Kandesar wynosi 8 mg raz na dobę. Najsilniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę oraz do maksymalnie 32 mg raz na dobę. Leczenie należy dostosować indywidualnie, w zależności od uzyskiwanych wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Kandesar można stosować również z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że dodatkowe podanie hydrochlorotiazydu przy zastosowaniu różnych dawek produktu leczniczego Kandesar ma addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Pacjenci ze zmniejszoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego*

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego np. pacjentów z hipowolemią, można rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki wynoszącej 4 mg (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy dostosowywać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Dane dotyczące stosowania u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $<15$  ml/min) są ograniczone (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę można dostosowywać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Produkt leczniczy Kandesar jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 lub 5.2).

#### *Pacjenci rasy czarnej*

U pacjentów rasy czarnej działanie hipotensyjne kandesartanu jest słabsze niż u pacjentów innych ras. W związku z tym u pacjentów rasy czarnej częściej może być konieczne zwiększenie dawki produktu Kandesar i jednocześnie stosowanie innych leków oraz może być potrzebne częstsze kontrolowanie ciśnienia krwi niż u pacjentów innych ras (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, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 8 mg raz na dobę.
- Pacjenci o masie ciała  $\geq 50$  kg: u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę, a następnie, w razie potrzeby, do 16 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Dawki powyżej 32 mg nie zostały przebadane u dzieci i młodzieży.

Działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni.

U dzieci z prawdopodobną nadmierną utratą objętości płynu wewnątrznaczyniowego (np. pacjenci leczeni diuretykami, w szczególności z zaburzeniami czynności nerek) leczenie produktem leczniczym Kandesar należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz rozważyć mniejszą dawkę początkową niż zwykle zalecana dawka początkowa podana powyżej (patrz punkt 4.4).

Kandesar nie był badany u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębkowego niższym niż 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież rasy czarnej:

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

Dzieci w wieku poniżej 1 roku życia do <6 lat:

- Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kandesar u dzieci w wieku od 1 do <6 lat. Obecnie dostępne dane są opisane w punkcie 5.1, ale nie jest możliwe podanie zaleceń dotyczących dawkowania.
- Kandesar jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w 1. roku życia (patrz punkt 4.3).

#### Niewydolność serca

Zwykle zalecana dawka początkowa produktu Kandesar wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki 32 mg raz na dobę (dawka maksymalna) lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, przez podwojenie dawki w odstępach co najmniej 2 tygodni (patrz punkt 4.4). Ustalanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością serca powinno zawsze być poprzedzone oceną czynności nerek, w tym sprawdzeniem wartości kreatyniny oraz potasu w surowicy.

Kandesar może być podawany jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi oraz glikozydami naparstnicy lub ze skojarzeniem tych produktów leczniczych. Kandesar może być podawany w skojarzeniu z inhibitorem ACE pacjentom z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo zastosowania optymalnej, standardowej terapii niewydolności serca wówczas, gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas oraz produktu leczniczego Kandesar nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po wnikliwej ocenie możliwych korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

#### Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów wewnątrznaczyniowych lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kandesar u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat w leczeniu niewydolności serca. Nie ma dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Kandesar należy przyjmować raz na dobę, niezależnie od posiłku.

Biodostępność kandesartanu nie jest zależna od spożywanego posiłku.

### 4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na kandesartan cyleksetylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- ciężka niewydolność wątroby i (lub) cholestaza
- dzieci w 1. roku życia (patrz punkt 5.3).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kandesar z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zaburzenie czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia produktem Kandesar można się spodziewać u wrażliwych pacjentów wystąpienia zmian w czynności nerek.

Podczas stosowania produktu leczniczego Kandesar u pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej  $15 \text{ ml/min}$ ) jest ograniczone. W tej grupie pacjentów dawkę produktu leczniczego Kandesar należy ustalać ostrożnie z jednoczesną kontrolą ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (75 lat i powyżej) i u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresową kontrolę czynności nerek. Monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy zaleca się również w trakcie zwiększania dawki produktu Kandesar. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej  $265 \mu\text{mol/l}$  ( $>3 \text{ mg/dl}$ ).

#### 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), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers) 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 bezwzględnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

#### Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zmniejszonej czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), może się zwiększyć, gdy Kandesar 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 tętnicze krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

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

#### Hemodializa

Podczas dializy blokada receptorów AT<sub>1</sub> może wywołać znaczne zmiany ciśnienia tętniczego na skutek zmniejszenia objętości osocza i zwiększenia aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych hemodializom dawkę produktu leczniczego Kandesar należy dobierać z jednoczesną kontrolą ciśnienia tętniczego.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

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

#### Przeszczepienie nerki

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kandesar u pacjentów z niedawno przeszczepioną nerką.

#### Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia produktem leczniczym Kandesar pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Może to także wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową np. u pacjentów zażywających duże dawki leków moczopędnych. Podczas rozpoczynania leczenia należy zachować ostrożność i wyrównać hipowolemię.

#### Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

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

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

Produkt Kandesar, podobnie jak inne leki rozszerzające naczynia krwionośne, należy stosować ostrożnie u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, dlatego nie zaleca się stosowania u nich produktu leczniczego Kandesar.

#### Hiperkaliemia

Stosowanie produktu leczniczego Kandesar jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, preparatami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w razie potrzeby.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem leczniczym Kandesar może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania inhibitora konwertazy angiotensyny, leku moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolakton) i produktu leczniczego Kandesar; ewentualne ich jednoczesne zastosowanie powinno być poprzedzone wnikliwą oceną stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka.

#### Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, [w tym produktem leczniczym Kandesar] notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Kandesar i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

#### 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, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ wiązało się z wystąpieniem nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego, azotemii, skąpomoczu lub rzadziej, ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone przy zastosowaniu innych produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze krwi, bez względu na to czy zostały przepisane pacjentowi w celu obniżenia ciśnienia krwi lub w innych wskazaniach.

#### Ciąża

Stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II nie powinno być rozpoczynane w okresie ciąży. Jeśli kontynuowanie leczenia lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II nie jest niezbędnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkt 4.3 i 4.6).

#### Dzieci i młodzież

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

Kandesar nie był badany u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębkowego niższym niż 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz punkt 4.2).

U dzieci z prawdopodobną nadmierną utratą objętości płynu wewnątrznaczyniowego (np. pacjenci leczeni diuretykami, w szczególności z zaburzeniami czynności nerek) leczenie produktem leczniczym Kandesar należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz rozważyć niższą dawkę początkową (patrz punkt 4.2).

U pacjentek po rozpoczęciu miesiączkowania należy regularnie oceniać możliwość wystąpienia ciąży. Należy przekazywać odpowiednie informacje i (lub) podejmować działania w celu zapobiegania ryzyku ekspozycji w trakcie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Substancje pomocnicze

Kandesar zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Badania farmakokinetyczne były prowadzone z następującymi substancjami: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (etynyloestradiol, lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji z tymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych (np. heparyna) może wywołać zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w razie potrzeby (patrz punkt 4.4).

Tak jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i leku z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej, ostrej niewydolności nerek i do zwiększenia stężenia potasu, szczególnie u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Skojarzenie to należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić i wziąć pod uwagę kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Podobne działanie może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeśli takie połączenie jest niezbędne, zaleca się regularne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

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

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 działań niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### **Dzieci i młodzież**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzano wyłącznie u dorosłych.

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

##### **Ciąża**

Stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w następstwie narażenia na inhibitory konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży są niewystarczające do wyciągnięcia wniosków na temat możliwego zagrożenia dla płodu, jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak jest kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka przy stosowaniu leków z grupy antagonistów receptora

angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków.

Jeśli kontynuowanie leczenia lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II nie jest niezbędnie konieczne u pacjentek planujących ciążę należy zastosować na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i jeśli jest to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na działanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje szkodliwy wpływ na rozwój płodu (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji na leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie USG czynności nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II powinny być szczegółowo obserwowane pod kątem wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

W związku z brak informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Kandesar w okresie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kandesar w trakcie laktacji. Należy stosować inne produkty o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy uwzględnić możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia podczas leczenia produktem Kandesar.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były lekkie i przemijające. Występowanie działań niepożądanych nie było związane z dawką ani wiekiem. Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie leczonej kandesartanem cyleksetylu i w grupie placebo, był podobny i wynosił odpowiednio 3,1% i 3,2%.

W zbiorczej analizie danych z badań klinicznych, z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym działania niepożądane po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu, zostały zdefiniowane na podstawie częstości co najmniej o 1% większej niż w grupie otrzymującej placebo. Według tych kryteriów najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, bóle głowy i zakażenia układu oddechowego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane w czasie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w tabelach w poniższym punkcie to: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  <  $1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ , <  $1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ , <  $1/1000$ ), bardzo rzadko (<  $1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, bóle głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Nie znana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

### *Badania laboratoryjne*

Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w wynikach podstawowych badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Kandesar. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów otrzymujących Kandesar zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jedynie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania cyleksetylu kandesartanu cyleksetylu było monitorowane u 255 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do <18 lat w trakcie 4-tygodniowego badania klinicznego oceniającego skuteczność oraz rocznego badania otwartego (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane dotyczące niemal wszystkich układów i narządów występowały u dzieci z częstotliwością w zakresie częste lub niezbyt częste. Podczas gdy charakter i nasilenie działań niepożądanych są podobne do tych występujących u dorosłych (patrz tabela powyżej), to częstotliwość wszystkich działań niepożądanych jest wyższa u dzieci i młodzieży, w szczególności:

- Ból głowy, zawroty głowy i infekcja górnych dróg oddechowych są bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) u dzieci i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dorosłych.
- Kaszel jest bardzo częsty ( $\geq 1/10$ ) u dzieci i bardzo rzadki ( $< 1/10\ 000$ ) u dorosłych.
- Wysypka jest częsta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u dzieci i bardzo rzadka ( $< 1/10\ 000$ ) u dorosłych;
- hiperkaliemia, hiponatremia i nieprawidłowa czynność wątroby są rzadkie ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) u dzieci i bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) u dorosłych.
- Arytmia zatokowa, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka są częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), a ból jamy ustnej i gardła jest bardzo częsty ( $\geq 1/10$ ) u dzieci, natomiast nie zostały odnotowane u dorosłych. Są to jednak przemijające i rozpowszechnione choroby wieku dziecięcego.

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

#### Leczenie niewydolności serca

Rodzaj działań niepożądanych kandesartanu stosowanego w leczeniu niewydolności serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów. W programie klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie kandesartanu w dawkach do 32 mg (n=3 803) z działaniem placebo (n=3 796), u 21,0% pacjentów otrzymujących kandesartan i 16,1% pacjentów otrzymujących placebo przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek. Te działania występowały częściej u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, z cukrzycą lub pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w szczególności inhibitory konwertazy angiotensyny i (lub) spironolakton.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zaobserwowane w czasie badań klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia
	Bardzo rzadko	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, bóle głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Nie znana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

#### *Badania laboratoryjne*

Hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek są częste u pacjentów leczonych produktem leczniczym Kandesar we wskazaniu niewydolność serca. Należy okresowo kontrolować stężenie 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 181 C, 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 wywnioskować, że głównymi objawami przedawkowania mogą być objawowe niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach przedawkowania (dawka kandesartanu cyleksetylu wynosząca maksymalnie 672 mg) ustąpienie objawów u pacjenta przebiegało bez powikłań.

### Postępowanie

W razie wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować czynności życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza, podając np. izotoniczny (0,9%) roztwór chlorku sodu. Można podać leki sympatomimetyczne, jeżeli wymienione powyżej działania będą niewystarczające.

Nie można usunąć kandesartanu z organizmu za pomocą hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna; Antagoniści receptorów angiotensyny II, kod ATC: C09CA06.

### Mechanizm działania

Angiotensyna II jest głównym wazoaktywnym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron, który odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i innych chorób sercowo-naczyniowych. Angiotensyna II uczestniczy również w patogenezie przerostu narządów i uszkodzenia narządu końcowego. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak zwężenie naczyń krwionośnych, pobudzenie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzenie wzrostu komórek, następują za pośrednictwem receptora typu 1 (AT1).

### Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do podawania doustnego. Podczas wchłaniania z układu pokarmowego szybko ulega przekształceniu do postaci czynnej, kandesartanu, w procesie hydrolizy estru. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, wykazującym wybiórczość wobec receptorów AT1; tworzy on silne wiązania z receptorem i charakteryzuje się powolną dysocjacją od receptora. Nie wykazuje działania agonistycznego. Kandesartan nie hamuje konwertazy angiotensyny, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i rozkłada bradykininę. Kandesartan nie wykazuje wpływu na aktywność konwertazy angiotensyny i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan cyleksetylu z inhibitorami ACE, częstość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie tworzy wiązań z innymi receptorami hormonalnymi ani kanałami jonowymi o potwierdzonym znaczeniu w regulacji układu sercowo-naczyniowego, jak również ich nie blokuje. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT1) prowadzi do zależnego od dawki zwiększenia stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu, a także do zmniejszenia stężenia aldosteronu w osoczu.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### *Nadciśnienie tętnicze*

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

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu działanie hipotensyjne występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia pełne działanie hipotensyjne, niezależnie od dawki, występuje zwykle w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania leku. Zgodnie z danymi z metaanalizy średni dodatkowy efekt po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę był nieznaczny. Analizując jednak stan poszczególnych pacjentów, u niektórych z nich można oczekiwać większej skuteczności leczenia. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, utrzymujące się przez 24 godziny, przy niewielkiej różnicy między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między kolejnymi dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 1268 pacjentów z lekkim lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mmHg podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg podczas stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg,  $p<0,0001/p<0,0001$ ).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu działanie przeciwnadciśnieniowe tych leków sumuje się. Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się również podczas skojarzonego stosowania kandesartanu cyleksetylu z amlodypiną lub felodypiną.

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 nierandomizowanym badaniu klinicznym, z udziałem 5 165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mmHg i 19,0/12,7 mmHg,  $p<0,0001/p<0,0001$ ).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach i albo nie zmienia, albo zwiększa współczynnik przesączania kłębuszkowego. 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 nadciśnienia tętniczego kandesartanem cyleksetylem zmniejsza się wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do klirensu kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-24%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W trwającym średnio 3,7 roku, randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku powyżej 80 lat) z lekkim i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W

pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć 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 zdarzenia 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 zostało ocenione u dzieci z nadciśnieniem tętniczym będących w wieku od 1 roku do <6 lat i od 6 do <17 lat w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, 4-tygodniowych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, mających na celu określenie optymalnej dawki.

Spośród dzieci w wieku od 1 do <6 lat 93 pacjentów, z których 74% miało chorobę nerek, przydzielono losowo do grupy otrzymującej doustnie kandesartan cyleksetylu w zawiesinie, w dawce 0,05, 0,20 lub 0,40 mg/kg raz na dobę. Główną metodą analizy była ocena zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi (SYS) w zależności od dawki. Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe ulegało zmniejszeniu o 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg względem wartości początkowej wśród wszystkich trzech dawek kandesartanu cyleksetylu. Jednakże ze względu na fakt, że nie było grupy placebo, faktyczna siła działania leku na ciśnienie krwi pozostaje niepewna, co sprawia, że dokonanie wiążącej oceny stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie wiekowej jest trudne.

Spośród 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. Dla dzieci o masie ciała <50 kg dawki kandesartanu cyleksetylu wynosiły 2, 8 lub 16 mg raz na dobę. Dla dzieci o masie ciała >50 kg dawki kandesartanu cyleksetylu wynosiły 4, 16 lub 32 mg raz na dobę. W połączonych dawkach kandesartan obniżał skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej o 10,2 mmHg ( $P < 0,0001$ ) oraz rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej ( $P = 0,0029$ ) o 6,6 mmHg względem wartości początkowej. W grupie otrzymującej placebo wystąpiło także obniżenie ciśnienia skurczowego w pozycji siedzącej o 3,7 mmHg ( $p = 0,0074$ ) oraz rozkurczowego w pozycji siedzącej o 1,80 mmHg ( $p = 0,0992$ ) względem wartości początkowej. Mimo dużego efektu placebo wszystkie indywidualne dawki kandesartanu (i wszystkie połączone dawki) znacznie przewyższały działanie placebo. Maksymalna odpowiedź polegająca na obniżeniu ciśnienia krwi u dzieci o masie ciała poniżej i powyżej 50 kg została osiągnięta odpowiednio przy dawce 8 mg i 16 mg, a potem efekt osiągał wartość stałą.

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badań 47% stanowiły osoby rasy czarnej, 29% kobiety, a średni wiek  $\pm$  odchylenie standardowe wynosił  $12,9 \pm 2,6$  lat. W grupie dzieci w wieku od 6 do <17 lat występowała tendencja do słabszego działania na ciśnienie krwi u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras.

#### *Niewydolność serca*

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

Badanie CHARM (międzynarodowe, kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby) obejmowało pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca stopnia II do IV według klasyfikacji NYHA i składało się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative ( $n = 2\,028$ ) z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu ich nietolerancji (głównie z powodu kaszlu - 72%), u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Added ( $n = 2\,548$ ) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Preserved ( $n = 3\,023$ ) z udziałem pacjentów, u których LVEF była większa niż 40%. Pacjenci leczeni optymalnie z powodu

niewydolności serca byli przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan 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 obserwowani przez średnio 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało kandesartan cyleksetylu, w tym 63% w dawce 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative umieralność z powodu chorób układu krążenia lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (oceniane jako złożony punkt końcowy), była znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo [współczynnik ryzyka (HR) 0,77, (95% CI 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ]. Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. 33,0% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 30,1 do 36,0) i 40,0% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 37,0 do 43,1) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 7,0% (95% CI: 11,2 do 2,8). W badaniu tym jeden pacjent na 14 leczonych kandesartanem przez cały okres badania uniknął zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Ogólna umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (jako złożony punkt końcowy) była także znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu HR 0,80 (95% CI 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). 36,6% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 33,7 do 39,7) i 42,7% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 39,6 do 45,8) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 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 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 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%. 37,9% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 35,2 do 40,6) i 42,3% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 39,6 do 45,1) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 4,4% (95% CI: 8,2 do 0,6). W badaniu tym na 23 pacjentów leczonych kandesartanem przez cały okres badania jeden pacjent uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Całkowita umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (jako złożony punkt końcowy) były również znacząco mniejsze podczas stosowania kandesartanu, HR 0,87 (95% CI 0,78-0,98,  $p = 0,021$ ). 42,2% pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 39,5 do 45,0) i 46,1% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 43,4 do 48,9) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 3,9% (95% CI: 7,8 do 0,1). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu 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 niewydolności serca (oceniane jako złożony punkt końcowy) nie była statystycznie istotnie mniejsza, (HR 0,89), (95% CI 0,77-1,03,  $p = 0,118$ ).

Ogólna umieralność nie była znamienne statystycznie mniejsza w żadnym 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 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 niewydolności serca nie zależał od wieku, płci i innych stosowanych jednocześnie leków. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów zażywających jednocześnie  $\beta$ -adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny. Skuteczność kandesartanu stwierdzono niezależnie od stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w dawkach docelowych, zgodnie z zalecanymi schematami leczenia.

U pacjentów z niewydolnością serca i osłabioną czynnością skurczową lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory mniejsza lub równa 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.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>®</sup> Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie, lub z 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, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub oboma chorobami. 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 działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym kandesartan cyleksetylu zostaje przekształcony do postaci czynnej, kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu wynosi w przybliżeniu 40% po doustnym podaniu roztworu kandesartanu cyleksetylu. Względna biodostępność kandesartanu cyleksetylu w tabletkach w porównaniu z tym samym roztworem do stosowania doustnego wynosi w przybliżeniu 34% i charakteryzuje się bardzo małą zmiennością. Dlatego też, szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi 14%. Średnie maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) zostaje osiągnięte 3-4 godziny po zażyciu tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększeniem dawek mieszczących się w zakresie dawek terapeutycznych. Nie odnotowano żadnych różnic związanych z płcią w zakresie parametrów farmakokinetycznych kandesartanu. Pole pod krzywą zmiany stężenia w surowicy względem czasu (AUC) dla kandesartanu nie ulega znaczącej zmianie pod wpływem pożywienia.

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

Biodostępność kandesartanu jest niezależna od przyjmowanego pokarmu.

### Metabolizm i eliminacja

Kandesartan jest głównie wydalany w niezmienionej postaci z moczem i żółcią, a jedynie w niewielkim stopniu – na drodze metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne wyniki badań dotyczących interakcji wykazują brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się wystąpienia żadnych interakcji w warunkach *in vivo* w przypadku stosowania leków, których metabolizm jest zależny od izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 cytochromu P450. Okres półtrwania kandesartanu wynosi około 9 godzin. Podanie wielokrotnych dawek nie powoduje kumulacji.

Całkowity osoczowy klirens kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, przy czym klirens nerkowy wynosi w przybliżeniu 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno na drodze przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu dawki kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  około 26% dawki wydalone jest z moczem w postaci kandesartanu, a 7% w postaci nieaktywnego metabolitu, natomiast z kałem zostaje wydalone około 56% dawki w postaci kandesartanu oraz 10% w postaci nieaktywnego metabolitu.

### Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości parametrów  $C_{\max}$  i AUC dla kandesartanu wzrastają w przybliżeniu o – odpowiednio – 50% i 70% w porównaniu z młodymi pacjentami. Jednak reakcja ciśnienia tętniczego krwi i częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu określonej dawki produktu leczniczego Kandesar są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wartości parametrów  $C_{\max}$  i AUC dla kandesartanu wzrosły podczas podawania wielokrotnych dawek w przybliżeniu o – odpowiednio – 50% i 70%, natomiast okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) nie zmienił się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powyższe parametry zwiększyły się odpowiednio o około 50% i 110%. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) kandesartanu w końcowej fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Wartości AUC dla kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie były podobne jak w przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby odnotowano wzrost wartości AUC dla kandesartanu o około 20% w pierwszym badaniu i 80% w drugim badaniu (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

### Dzieci i młodzież

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

Wśród dzieci w wieku od 1 do <6 lat 10 pacjentów o masie ciała od 10 do <25 kg otrzymało pojedynczą dawkę 0,2 mg/kg w postaci zawiesiny doustnej. Nie występowała korelacja pomiędzy  $C_{\max}$  i AUC a wiekiem lub masą ciała. Nie zebrano danych o klirensie, dlatego możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensiem a masą ciała/wiekiem w tej populacji jest nieznana.

Wśród dzieci w wieku od 6 do <17 lat 22 pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę 16 mg w postaci tabletki. Nie występowała korelacja pomiędzy  $C_{\max}$  i AUC a wiekiem. Wydaje się jednak, że masa ciała istotnie koreluje z  $C_{\max}$  ( $p=0,012$ ) i AUC ( $p=0,011$ ). Nie zebrano danych o klirensie, dlatego możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensiem a masą ciała/wiekiem w tej



populacji jest nieznana.

Ekspozycja u dzieci w wieku powyżej 6 lat była podobna do tej u dorosłych przy tej samej dawce.

Farmakokinetyka kandesartanu cyleksetylu nie była badana u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania w dawkach leczniczych.

W przedklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa, przeprowadzonych na myszach, szczurach, psach i małpach, stwierdzono wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie wartości parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny) może być wtórnym efektem działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi, które prowadzi do zmian w zakresie perfuzji nerkowej. Ponadto kandesartan wywołuje rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, iż zmiany te były spowodowane działaniem farmakologicznym kandesartanu. W odniesieniu do stosowanych dawek terapeutycznych kandesartanu stosowanych u ludzi nie wydaje się, aby rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego miał jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

W badaniach przedklinicznych na szczurzych noworodkach i młodych szczurach z prawidłowym ciśnieniem krwi kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała i masy serca. Podobnie jak u dorosłych zwierząt uważa się, że zmiany te wynikają z działania farmakologicznego kandesartanu. Podczas stosowania najmniejszej dawki 10 mg/kg mc. ekspozycja na kandesartan była od 12 do 78 razy większa niż ta zaobserwowana 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 większa niż ta obserwowana u dzieci w wieku od 6 do <17 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 16 mg. Ponieważ nie określono poziomu, przy którym nie obserwuje się efektów działania leku, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na masę serca i znaczenie kliniczne obserwacji nie są znane.

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

Dane pochodzące z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących działania mutagennego wykazują, że prawdopodobieństwo działania mutagennego lub klastogennego kandesartanu jest niewielkie, gdy substancje te są stosowane w warunkach klinicznych.

Nie istnieją żadne dowody potwierdzające rakotwórcze działanie produktu.

Układ renina–angiotensyna–aldosteron odgrywa kluczową rolę w rozwoju nerek *in utero*. Wykazano, że blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron prowadzi do nieprawidłowego rozwoju nerek u bardzo młodych myszy. Podawanie leków, które mają bezpośrednie działanie na układ renina–angiotensyna–aldosteron, może zmieniać prawidłowy rozwój nerek. Dlatego nie wolno podawać produktu leczniczego Kandesar dzieciom w 1. roku życia (patrz punkt 4.3).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza 2910  
Wapnia stearynian  
Hydroksypropyloceluloza  
Disodu edetynian  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Blister z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC lub blister z folii PVC/PVDC/Aluminium.  
Kandesar jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne 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**

Orion Corporation  
Orionintie 1,  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 19923, 19924

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.04.2017

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

20.01.2025