

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Candegamma, 2 mg, tabletki  
Candegamma, 4 mg, tabletki  
Candegamma, 8 mg, tabletki  
Candegamma, 16 mg, tabletki  
Candegamma, 32 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką produktu leczniczego Candegamma 2 mg zawiera 37,600 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką zawiera 4 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką produktu leczniczego Candegamma 4 mg zawiera 75,200 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką produktu leczniczego Candegamma 8 mg zawiera 150,400 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką produktu leczniczego Candegamma 16 mg zawiera 142,350 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetili*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką produktu leczniczego Candegamma 32 mg zawiera 284,700 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Candegamma, 2 mg, tabletki  
Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki niepowlekane o wymiarach 2 x 5 mm, gładkie po obu stronach.

Candegamma, 4 mg, tabletki  
Białe lub prawie białe, okrągłe dwuwypukłe tabletki niepowlekane o wymiarach 3 x 6 mm, z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Candegamma, 8 mg, tabletki  
Białe lub prawie białe, marmurkowe, dwuwypukłe tabletki niepowlekane o wymiarach 3 x 9 mm, ze skrzyżowanymi liniami podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na ćwiartki.

Candegamma, 16 mg, tabletki

Różowe, okrągłe, marmurkowe, dwuwypukłe tabletki niepowlekane o wymiarach 3 x 9 mm, ze skrzyżowanymi liniami podziału po jednej stronie i wydrukowanym napisem „16” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na ćwiartki.

Candegamma, 32 mg, tabletki

Różowe, okrągłe, marmurkowe, dwuwypukłe tabletki niepowlekane o wymiarach 4 x 10 mm, ze skrzyżowanymi liniami podziału po jednej stronie i wydrukowanym napisem „32” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na ćwiartki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Candegamma wskazany jest w leczeniu:

- samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych
- nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat
- dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 40\%$ ), gdy inhibitory ACE nie są tolerowane lub jako lek dodany do inhibitora ACE u pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo optymalnej terapii, wówczas gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 8 mg produktu leczniczego Candegamma raz na dobę. Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których nie uzyska się wystarczającego wyrównania ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę i maksymalnie do 32 mg raz na dobę. Leczenie należy dostosować w zależności od uzyskanych zmian ciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Candegamma można również podawać razem z innymi lekami przeciw nadciśnieniowymi (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że hydrochlorotiazyd zastosowany dodatkowo z różnymi dawkami produktu Candegamma ma addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

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

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od uzyskanej odpowiedzi. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $<15$  ml/min) są ograniczone, patrz punkt 4.4.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę można dostosować w zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) z zastojem żółci stosowanie produktu leczniczego Candegamma jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

### *Pacjenci rasy czarnej*

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Dlatego w celu uzyskania u nich wyrównania ciśnienia tętniczego częściej może być konieczne zwiększanie dawki produktu leczniczego Candegamma i leczenie skojarzone (patrz punkt 5.1).

### *Populacja pediatryczna*

*Dzieci i młodzież w wieku od 6 do <18 lat:*

Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę.

- Pacjenci o masie ciała <50 kg: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi dawkę można zwiększyć do maksymalnie 8 mg raz na dobę.
- Pacjenci o masie ciała  $\geq 50$  kg: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę, a następnie do 16 mg raz na dobę, o ile jest to wskazane (patrz punkt 5.1).

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

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

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

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

### *Pacjenci pediatryczni rasy negroidalnej*

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

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

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

### Dawkowanie w niewydolności serca

Zwykle zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Candegamma wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę zwiększa się stopniowo do dawki docelowej 32 mg raz na dobę (dawka maksymalna) lub do największej dawki tolerowanej, przez podwajanie jej w odstępach co najmniej 2 tygodni (patrz punkt 4.4). Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek, w tym kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy.

Produkt leczniczy Candegamma można podawać razem z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami moczopędnymi i z glikozydami naparstnicy lub kombinacją wymienionych produktów leczniczych. Produkt leczniczy Candegamma 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 Candegamma nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po wnikliwej ocenie korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

#### *Szczególne grupy pacjentów*

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z hipowolemią, zaburzeniami czynności nerek lub lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne.

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Candegamma w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych na ten temat.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Candegamma można przyjmować raz na dobę, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną kandesartanu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.

Dzieci poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia czynności nerek

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

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

Ocena stanu klinicznego pacjentów z niewydolnością serca powinna obejmować okresową kontrolę czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Candegamma zalecane jest kontrolowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Badania kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca nie obejmowały pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy było większe niż 265 µmol/l (>3 mg/dl).

#### *Stosowanie u dzieci w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

Nie zbadano działania produktu Candegamma u dzieci ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej poniżej 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (patrz punkt 4.2).

### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin AngiotensinAldosterone-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, hiperkalemii 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.

### *Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca*

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkalemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, gdy Produkt leczniczy Candegamma 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*

Podczas hemodializy ciśnienie tętnicze krwi może szczególnie silnie reagować na blokadę receptora AT<sub>1</sub> na skutek zmniejszonej objętości osocza i pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych hemodializie dawkę produktu leczniczego Candegamma należy zwiększać ze szczególną ostrożnością, starannie kontrolując ciśnienie tętnicze.

### *Zwężenie tętnicy nerkowej*

Produkty lecznicze wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor antagonists – AIIIRA), mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

### *Przeszczepienie nerki*

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Candegamma u pacjentów z niedawno przeszczepioną nerką.

### *Niedociśnienie tętnicze*

U pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze podczas leczenia produktem leczniczym Candegamma. Niedociśnienie może również wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego, np. otrzymujących duże dawki leków moczopędnych. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i dążyć do wyrównania hipowolemii.

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

### Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

Podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych antagonistami angiotensyny II może wystąpić niedociśnienie tętnicze z powodu zablokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. W bardzo rzadkich przypadkach niedociśnienie może być tak znaczne, że wymaga zastosowania płynów dożylnych i (lub) leków o działaniu presyjnym.

### Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa zawężająca)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, albo kardiomiopatią przerostową zawężającą.

### Pierwotny hiperaldosteronizm

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

### Hiperkaliemia

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

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem leczniczym Candegamma może występować hiperkaliemia. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Skojarzone stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolaktonu) i produktu leczniczego Candegamma nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i ryzyka.

### Uwagi ogólne

U pacjentów, u których napięcie ściany naczyniowej i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub istniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) leczenie innymi produktami leczniczymi, które wpływają na ten układ, wiązało się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia tętniczego, azotemii, skąpomoczem lub (rzadko) ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych efektów po zastosowaniu leków z grupy AIIRA. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie kandesartanu może być nasilone przez inne produkty lecznicze zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi, stosowane jako leki hipotensyjne lub w innych wskazaniach.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

### Ciąża

W okresie ciąży nie należy rozpoczynać stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA). Z wyjątkiem przypadków wymagających dalszego stosowania leku z grupy AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

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

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE notowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Podobny skutek może mieć zastosowanie leków z grupy AIIRA, dlatego nie zaleca się stosowania kandesartanu z litem. Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Gdy leki z grupy AIIRA stosowane są jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawkach >3 g/dobę oraz niewybiórcze NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie leków z grupy AIIRA i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz ryzyko zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszym zmniejszeniem wydolności nerek. Skojarzone leczenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentom należy zapewnić odpowiednie nawodnienie i rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

Dane z badań klinicznych 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).

##### Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji były prowadzone jedynie u pacjentów dorosłych.

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

##### Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu leczniczego Candegamma w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania, a preferowane jest stosowanie innych produktów, o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Leczenie nadciśnienia tętniczego

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

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

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

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

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                | <b>Częstość</b> | <b>Działanie niepożądane</b>                                                                   |
|-------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                    | Często          | Zakażenie układu oddechowego                                                                   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                    | Bardzo często   | Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza                                                       |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                   | Bardzo rzadko   | Hiperkaliemia, hiponatremia                                                                    |
| Zaburzenia układu nerwowego                           | Często          | Zawroty głowy, ból głowy                                                                       |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo rzadko   | Kaszel                                                                                         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                            | Bardzo rzadko   | Nudności                                                                                       |
| 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 | Ból pleców, bóle stawów, bóle mięśni                                                          |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Bardzo rzadko | Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4) |

#### *Badania laboratoryjne*

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

#### Populacja pediatryczna

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 1-rocznym badaniu otwartym (patrz punkt 5.1). W obrębie niemal wszystkich układów i narządów częstość występowania zdarzeń niepożądanych u dzieci mieści się w zakresie często/niezbyt często. Podczas gdy charakter i ciężkość/nasilenie zdarzeń niepożądanych są podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz tabela poniżej), częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych są wyższe u dzieci i młodzieży, szczególnie w odniesieniu do:

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

Ogólny profil bezpieczeństwa kandesartanu cyleksetylu u pacjentów pediatrycznych nie różni się istotnie od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

#### Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych kandesartanu u pacjentów z niewydolnością serca odpowiadał właściwościom farmakologicznym leku i zależał od stanu zdrowia pacjenta. W programie klinicznym CHARM, w którym porównano kandesartan w dawkach do 32 mg (n=3803) z placebo (n=3796), u 21,0% osób z grupy otrzymującej kandesartan cyleksetylu i u 16,1% osób z grupy otrzymującej placebo przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek. Działania te występowały częściej u pacjentów powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza inhibitory ACE i (lub) spironolakton.

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

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                 | <b>Częstość</b> | <b>Działanie niepożądane</b>                                                                   |
|--------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                     | Bardzo rzadko   | Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza                                                       |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                    | Często          | Hiperkaliemia                                                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego                            | Bardzo rzadko   | Zawroty głowy, ból głowy                                                                       |
| Zaburzenia naczyniowe                                  | Często          | Niedociśnienie tętnicze                                                                        |
| Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo rzadko   | Kaszel                                                                                         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                             | Bardzo rzadko   | Nudności                                                                                       |
| 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   | Ból pleców, bóle stawów, bóle mięśni                                                           |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                      | Często          | Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.4)  |

#### *Badania laboratoryjne*

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Candegamma z powodu niewydolności serca często występują hiperkaliemia i niewydolność nerek. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

W oparciu o dane farmakologiczne można przypuszczać, że prawdopodobnymi objawami przedawkowania są jawne niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych doniesieniach dotyczących przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót do zdrowia dorosłych pacjentów przebiegał bez zakłóceń.

### Leczenie

W razie wystąpienia jawnego niedociśnienia tętniczego należy zastosować leczenie objawowe i monitorować parametry podstawowych czynności życiowych. Pacjenta należy umieścić w pozycji

leżącej na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie płynów dożylnych (np. izotonicznego roztworu chlorku sodu). Jeśli opisane postępowanie będzie niewystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne. Kandesartan cyleksetylu nie jest usuwany z organizmu metodą dializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II  
Kod ATC: C09CA06

#### Mechanizm działania

Angiotensyna II jest najważniejszym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron, działającym na naczynia krwionośne. Odgrywa istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i innych zaburzeń układu krążenia oraz ma znaczenie w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, zachodzą za pośrednictwem receptora typu 1 (AT<sub>1</sub>).

#### Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do podawania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego ulega szybkiej przemianie (przez hydrolizę estru) do substancji czynnej, kandesartanu. Kandesartan jest AIIIRA o wybiórczym powinowactwie do receptora AT<sub>1</sub>. Wiązanie z receptorem jest silne, z powolną dysocjacją połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje konwertazy angiotensyny, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i rozkłada bradykininę. Nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P. W trakcie badań klinicznych z grupą kontrolną, z porównaniem kandesartanu cyleksetylu z inhibitorami konwertazy angiotensyny częstość kaszlu u pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych ani kanałów jonowych odgrywających istotną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności reniny, stężenia angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan powoduje zależne od dawki, długotrwałe zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest spowodowane zmniejszeniem obwodowego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia czynności serca. Brak danych wskazujących na znaczne lub nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki lub efektu z odbicia po zaprzestaniu leczenia.

Początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu występuje przeważnie w ciągu 2 godzin. Jeśli lek podawany jest w sposób stały, pełne działanie hipotensyjne, niezależnie od dawki, uzyskiwane jest w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Zgodnie z danymi z metaanalizy, średni dodatkowy efekt po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę był niewielki. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą, u niektórych pacjentów można oczekiwać efektu większego niż przeciętny. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i jednolite zmniejszenie ciśnienia tętniczego w ciągu doby, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku między dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch badaniach z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych z udziałem

1268 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego przy minimalnym stężeniu leku wynosiło 13,1/10,5 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe) w przypadku kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 w przypadku losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w zmniejszeniu ciśnienia wynosiła 3,1/1,8 mm Hg,  $p<0,0001/p<0,0001$ ).

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu razem z hydrochlorotiazylem powoduje sumowanie się działania hipotensyjnego. Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się również podczas skojarzonego stosowania kandesartanu cyleksetylu z amlodypiną lub felodypiną.

Produkty lecznicze blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej (przeważnie o małej aktywności reninowej osocza) niż u pacjentów innych ras. Dotyczy to również kandesartanu. W eksperymentalnym badaniu klinicznym z jawną próbą u 5158 pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem rozkurczowym, zmniejszenie ciśnienia podczas leczenia kandesartanem cyleksetylu było istotnie mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (14,4/10,3 mm Hg wzgl. 19,0/12,7 mm Hg,  $p<0,0001/p<0,0001$ ).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach i albo nie zmienia, albo zwiększa współczynnik filtracji kłębuszkowej; zmniejsza się nerkowy opór naczyniowy i frakcja filtracyjna. W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią, leczenie kandesartanem cyleksetylu zmniejszało wydalanie albumin w moczu (stosunek stężenia albumin do kreatyniny, średnio 30%, 95% CI 15%–42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

Wpływ kandesartanu cyleksetylu w dawce 8 mg do 16 mg (średnia dawka 12 mg) raz na dobę na chorobowość i umieralność z powodu chorób układu krążenia oceniano w badaniu klinicznym z randomizacją z udziałem 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat; 21% w wieku powyżej 80 lat), z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego, obserwowanych średnio przez 3,7 roku (badanie SCOPE – Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi stosowanymi w razie konieczności. Ciśnienie tętnicze zmniejszyło się ze 166/90 do 145/80 mm Hg w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu, a w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mm Hg. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do głównego punktu końcowego, który obejmował ciężkie zdarzenia ze strony układu krążenia (zgon z przyczyn krążeniowych, udar niezakończony zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem). W grupie otrzymującej kandesartan odnotowano 26,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat, a w grupie kontrolnej 30,0 zdarzeń na 1000 pacjento-lat (ryzyko względne 0,89, 95% przedział ufności 0,75–1,06,  $p=0,19$ ).

#### Populacja pediatryczna – nadciśnienie tętnicze

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

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

U dzieci w wieku od 6 do <17 lat, 240 pacjentów zostało zrandomizowanych do otrzymywania placebo albo małej, średniej lub dużej dawki kandesartanu cyleksetylu w proporcjach 1: 2: 2: 2. U dzieci o masie ciała < 50 kg, dawki kandesartanu cyleksetylu wynosiły 2, 8 lub 16 mg raz na dobę.

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

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

### Niewydolność serca

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

Program badawczy CHARM, przeprowadzony z grupą kontrolną placebo, z podwójnie ślepą próbą, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klasy od II do IV wg NYHA, składał się z trzech odrębnych badań: CHARM-Alternative ( $n = 2028$ ) u pacjentów z  $LVEF \leq 40\%$ , którzy nie byli leczeni inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu nietolerancji (głównie z powodu kaszlu: 72%), CHARM-Added ( $n = 2548$ ) u pacjentów z  $LVEF \leq 40\%$ , leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz CHARM-Preserved ( $n = 3023$ ) u pacjentów z  $LVEF > 40\%$ . Pacjenci leczeni w optymalny sposób z powodu niewydolności serca w punkcie wyjściowym badania byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan cyleksetylu (w dawce zwiększanej stopniowo od 4 mg lub 8 mg raz na dobę do 32 mg raz na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej; średnio 24 mg). Mediana okresu obserwacji wynosiła 37,7 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia 63% pacjentów, którzy nadal przyjmowali kandesartan cyleksetylu (89%), otrzymywało dawkę docelową 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative złożony punkt końcowy, który stanowiła umieralność z przyczyn dotyczących układu krążenia lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zmniejszał się znacząco po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo - wskaźnik ryzyka HR 0,77 (95% CI: 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. Trzydzieści trzy procent (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). Na czternastu pacjentów leczonych kandesartanem przez cały okres badania jeden pacjent uniknął zgonu z przyczyn dotyczących układu krążenia lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, obejmujący umieralność niezależnie od przyczyny i pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca, również zmniejszał się znamienne po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu - HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). Trzydzieści sześć i sześć dziesiątych procent (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). Korzystne działanie kandesartanu dotyczyło obu elementów składowych złożonych punktów końcowych - umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Leczenie kandesartanem cyleksetylu powodowało poprawę czynnościową, ocenianą wg klasyfikacji NYHA ( $p = 0,008$ ).

W badaniu CHARM-Added złożony punkt końcowy, obejmujący umieralność z przyczyn dotyczących układu krążenia lub pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca, zmniejszał

się znacząco po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo - HR 0,85 (95% CI: 0,75-0,96, p=0,011).

Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. Trzydzieści siedem i dziewięć dziesiątych procent (37,9%) pacjentów otrzymujących kandesartan (95% CI: 33,7 do 39,7) i 42,7% pacjentów otrzymujących placebo (95% CI: 35,2 do 40,6) osiągnęło punkt końcowy, a bezwzględna różnica wynosiła 4,4% (95% CI: 8,2 do 0,6). Na dwudziestu trzech pacjentów leczonych kandesartanem cyleksetylu przez cały okres badania jeden pacjent uniknął zgonu z przyczyn dotyczących układu krążenia lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy obejmujący umieralność niezależnie od przyczyny i pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca również zmniejszał się po zastosowaniu kandesartanu - HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98, p=0,021). Czterdzieści dwa i dwie dziesiąte procent (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). Korzystne działanie kandesartanu dotyczyło obu elementów składowych złożonych punktów końcowych - umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Leczenie kandesartanem cyleksetylu powodowało poprawę czynnościową, ocenianą wg klasyfikacji NYHA (p=0,020).

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

Umieralność niezależnie od przyczyn nie zmieniała się znacząco statystycznie w żadnym z trzech badań CHARM. Jednak umieralność ogólną oceniano również w połączonych populacjach CHARM-Alternative i CHARM-Added - HR 0,88 (95% CI: 0,79-0,98, p=0,018) i we wszystkich trzech badaniach - HR 0,91 (95% CI: 0,83-1,00, p=0,055).

Korzystne działanie kandesartanu na umieralność z przyczyn dotyczących układu krążenia i hospitalizację z powodu niewydolności serca było niezależne od wieku, płci i innych leków stosowanych równocześnie. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów przyjmujących równocześnie beta-adrenolityki i inhibitory ACE, a uzyskany wynik był niezależny od tego, czy pacjenci przyjmowali inhibitory ACE w dawkach docelowych, zalecanych przez oficjalne wytyczne.

U pacjentów z niewydolnością serca i osłabioną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory, LVEF  $\leq$  40%) kandesartan zmniejsza obwodowy opór naczyniowy i ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, zwiększa aktywność reninową osocza i stężenie angiotensyny II oraz zmniejsza stężenie aldosteronu.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>TM</sup>ran 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 hiperkalemii, 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 substancji czynnej – kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu wynosi około 40% po doustnym podaniu roztworu kandesartanu cyleksetylu. Względna biodostępność leku w postaci tabletki w porównaniu z roztworem doustnym wynosi około 34%, przy bardzo małej zmienności. Szacowana bezwzględna biodostępność kandesartanu w postaci tabletki wynosi zatem 14%. Średnie maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) uzyskuje się po 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki. Stężenia kandesartanu w surowicy zwiększają się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w przedziale dawek leczniczych. Nie obserwowano różnic właściwości farmakokinetycznych kandesartanu w zależności od płci. Pokarm nie wpływa znacząco na wartość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu w surowicy od czasu (AUC).

Kandesartan jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza (ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną kandesartanu.

### Metabolizm i wydalanie

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

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, a klirens nerkowy około 0,19 ml/min/kg. Wydalanie kandesartanu przez nerki zachodzi zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem  $^{14}C$  około 26% dawki wydalone jest w moczu w postaci kandesartanu, 7% w postaci nieaktywnego metabolitu, zaś w kale około 56% dawki stanowi kandesartan, a 10% nieaktywny metabolit.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości  $C_{max}$  i AUC kandesartanu zwiększają się odpowiednio o 50% i 80% w porównaniu z osobami młodymi. Jednak działanie hipotensyjne i częstość działań niepożądanych po podaniu określonej dawki kandesartanu są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi do umiarkowanych wartości  $C_{max}$  i AUC kandesartanu zwiększały się odpowiednio o około 50% i 70% podczas wielokrotnego dawkowania. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) nie zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmiany  $C_{max}$  i AUC kandesartanu wynosiły odpowiednio 50% i 110%, a końcowy okres półtrwania wydłużał się prawie dwukrotnie. Wartość AUC kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie była zbliżona do wartości stwierdzanej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

#### Populacja pediatryczna

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

U dzieci w wieku od 1 do <6 lat, 10 dzieci o masie ciała od 10 do <25 kg otrzymywało dawkę pojedynczą leku wynoszącą 0,2 mg/kg w zawiesinie doustnej. Nie zaobserwowano żadnej korelacji pomiędzy  $C_{max}$  a AUC w zależności od wieku lub masy ciała dziecka. Nie gromadzono żadnych danych dotyczących klirensu; z tego względu możliwość istnienia korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekem 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/wiekem w tej populacji pozostaje nieznana.

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

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych świadczących o nieprawidłowościach ogólnoustrojowych lub toksycznego działania na narządy docelowe po zastosowaniu kandesartanu w dawkach terapeutycznych. W nieklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa kandesartan stosowany w dużych dawkach u myszy, szczurów, psów i małp wpływał na nerki oraz na parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu). Działanie na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne; zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny) może być spowodowane działaniem hipotensyjnym, które prowadzi do zmian przepływu krwi przez nerki. Ponadto kandesartan wywoływał rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te są wynikiem działania farmakologicznego kandesartanu. Rozrost i (lub) przerost komórek przykłębuszkowych prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego w przypadku stosowania dawek terapeutycznych kandesartanu.

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

Obserwowano toksyczne działanie na płód w późnym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Dane z badań dotyczących działania mutagennego *in vitro* i *in vivo* wskazują, że w zastosowaniach klinicznych kandesartan nie wykazuje aktywności mutagennej ani klastogennej.

Nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karmeloza wapniowa  
Laktoza jednowodna  
Hydroksypropyloceluloza  
Makrogol 8000  
Magnezu stearynian  
Skrobia kukurydziana  
Dodatkowo dla mocy 16 mg i 32 mg:  
Pigment Blend PB 24880 pink:  
Laktoza jednowodna  
Tlenek żelaza czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Candegamma 2/4 mg - 30 miesięcy

Candegamma 8/16/32 mg - 3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry z PVDC/PE/PVC/Aluminium po 7, 10 i 14 tabletek, pakowane w pudełka tekturowe.  
Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100, 300.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7  
71 034 Böblingen  
Niemcy

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

Pozwolenia nr: 21124/21125/21126/21127/21128

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

17.04.2013

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

22.01.2015