

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atacand, 8 mg tabletki  
Atacand, 16 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

8 mg: jedna tabletka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).  
16 mg: jedna tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

8 mg: jedna tabletka 8 mg zawiera 89,4 mg laktozy jednowodnej.  
16 mg: jedna tabletka 16 mg zawiera 81,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki 8 mg są jasnoróżowe, okrągłe o średnicy 7 mm, z nacięciem, oznaczone A/CG po jednej stronie i 008 po drugiej.

Tabletki 16 mg są różowe, okrągłe o średnicy 7 mm, z nacięciem, oznaczone A/CH po jednej stronie i 016 po drugiej.

Tabletki mogą być dzielone na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Atacand wskazany jest w:

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca produktu Atacand wynosi 8 mg raz na dobę. Niemal pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę i maksymalnie do 32 mg raz na dobę. Schemat

leczenia należy ustalać indywidualnie, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie (stopnia redukcji ciśnienia tętniczego).

Produkt Atacand może być podawany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazynu spowodowało addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas stosowania różnych dawek produktu leczniczego Atacand.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka może być ustalana indywidualnie, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Stosowanie produktu leczniczego Atacand jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Pacjenci rasy negroidalnej*

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy negroidalnej niż u pacjentów innych ras. W rezultacie, u pacjentów rasy negroidalnej częściej niż u pacjentów innych ras konieczne może być zwiększenie dawki produktu leczniczego Atacand i jednoczesne zastosowanie innych terapii, aby właściwie kontrolować ciśnienie tętnicze (patrz punkt 5.1).

#### *Dzieci i młodzież*

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

Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę.

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

Stosowanie dawek przekraczających 32 mg u dzieci i młodzieży 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 zaburzeniami czynności nerek), leczenie produktem leczniczym Atacand 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 produktu leczniczego Atacand u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie były prowadzone (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież rasy 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.
- Produkt leczniczy Atacand jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 4.3).

#### Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Atacand wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki docelowej 32 mg raz na dobę (dawka maksymalna) lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, przez podwajanie dawki, w odstępach co najmniej 2-tygodniowych (patrz punkt 4.4). Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek, w tym kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Produkt leczniczy Atacand może być podawany jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi oraz glikozydami naporstnicy lub ze skojarzeniem tych produktów leczniczych. Atacand może być podawany w skojarzeniu z inhibitorem ACE pacjentom z objawową niewydolnością serca, pomimo optymalnego, standardowego leczenia niewydolności serca, jeśli antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas oraz produktu leczniczego Atacand nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po wnikliwej ocenie korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

#### *Szczególne grupy pacjentów*

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrzczyniową (hipowolemią), zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Atacand u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca. Danena ten temat nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Atacand należy stosować raz na dobę, podczas lub niezależnie od posiłków. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

### **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).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.

Dzieci w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).

Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

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

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

##### Zaburzenia czynności nerek

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

Podczas stosowania produktu leczniczego Atacand u pacjentów z nadciśnieniem i jednocześnie zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Atacand u pacjentów z bardzo ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 15 ml/min) jest ograniczone. W tej grupie pacjentów dawkę produktu leczniczego Atacand należy ustalać ostrożnie, dokładnie monitorując ciśnienie tętnicze.

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

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

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Atacand z inhibitorem ACE może wystąpić zwiększone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek).

Również nie zaleca się leczenia skojarzonego trzema produktami - inhibitorem ACE, antagonistą receptora mineralokortykoidowego i kandesartanem. Takie skojarzenie należy stosować pod nadzorem specjalisty oraz monitorować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze.

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

##### Hemodializa

Podczas dializy ciśnienie tętnicze może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptorów AT<sub>1</sub>, wywołaną ze względu na zmniejszenie objętości osocza i zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych dializoterapii dawkę produktu Atacand należy ustalać ostrożnie, dokładnie monitorując ciśnienie tętnicze.

##### Zwężenie tętnicy nerkowej

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

### Stan po przeszczepieniu nerki

Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu Atacand u pacjentów po przeszczepieniu nerki są ograniczone.

### Niedociśnienie tętnicze

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

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

### Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

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

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

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

### Hiperaldosteronizm pierwotny

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

### Hiperkaliemia

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Atacand z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna, kotrimoksazol znany też jako trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem Atacand może wystąpić hiperkaliemia. Dlatego w tej grupie pacjentów zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu) i produktu leczniczego Atacand nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

### Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczeniu innymi lekami wpływającymi na ten układ może towarzyszyć nagłe obniżenie ciśnienia, azotemia, skąpomocz lub, rzadko, ostra niewydolność nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy AIIA. Podobnie jak w przypadku stosowania jakichkolwiek innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania z innym lekiem obniżającym ciśnienie zarówno, jeśli lek był zalecony do leczenia nadciśnienia jak i w przypadku stosowania z innych wskazań.

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

#### Ciąża

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji były prowadzone jedynie u pacjentów dorosłych.

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

##### Ciąża

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż nie są dostępne żadne kontrolowane (porównawcze) dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, podobne zagrożenia mogą być związane ze stosowaniem leków z tej grupy. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i objawy toksyczności u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3). Jeśli ekspozycja na AIIRA wystąpiła od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### Karmienie piersią

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia podczas stosowania produktu leczniczego Atacand.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Leczenie nadciśnienia tętniczego

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

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w tabelach w tym punkcie: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

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

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu było monitorowane u 255 dzieci i nastolatków z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do  $< 18$  lat, w 4-tygodniowym klinicznym badaniu skuteczności oraz w 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 dzieci i młodzieży nie różni się istotnie od profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

#### Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych produktu leczniczego Atacand stosowanego u pacjentów dorosłych z niewydolnością serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów. W programie klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie produktu leczniczego Atacand w dawkach do 32 mg (n=3803) z działaniem placebo (n=3796), 21,0% pacjentów w grupie otrzymującej kandesartan cyleksetylu i 16,1% pacjentów w grupie placebo przerwało terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek. Te działania były częstsze u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów, którzy przyjmowali inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) spironolakton.

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

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

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek to działania niepożądane występujące często u pacjentów stosujących produkt leczniczy Atacand w leczeniu niewydolności serca. Zalecana jest okresowa kontrola stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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

### Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe czynności życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie we wlewie, na przykład izotonicznego roztworu soli. Jeśli postępowanie to nie będzie wystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Kandesartan nie zmniejsza aktywności konwertazy angiotensyny, która powoduje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem zmniejszenia oporu obwodowego w krążeniu systemowym bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Brak doniesień o poważnym 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 obniżające ciśnienie krwi przy zastosowaniu jakiegokolwiek dawki występuje zwykle w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania leku. Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że średnie wzmocnienie działania po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było nieznaczne. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie stanu poszczególnych pacjentów, u niektórych z nich można oczekiwać większego niż średnie wzmocnienia działania leku. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem leku w przerwach między kolejnymi dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem łącznie 1268 pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mm Hg podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg podczas stosowania soli potasowej losartanu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wynosiła 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

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

Produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy negroidalnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W nierandomizowanym badaniu klinicznym, z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy negroidalnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mm Hg i 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001/p < 0,0001$ ).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym albo nie zmienia albo zwiększa tempo przesączania kłębuszkowego (filtrację kłębuszkową) ze zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego oraz frakcji filtracyjnej. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, iż leczenie nadciśnienia tętniczego kandesartanem cyleksetylu zmniejsza wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do kreatyniny, średnio o 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W trwającym średnio 3,7 roku randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku powyżej 80 lat) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu, stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do

16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów stosujących kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W 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 stosujących kandesartan odnotowano 26,7 przypadków na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej – 30 przypadków na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06,  $p = 0,19$ ).

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

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

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych, 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 i (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 porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek), w porównaniu do grupy placebo.

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

Działania przeciwnadciśnieniowe kandesartanu były oceniane u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do <6 lat oraz w wieku od 6 do <17 lat w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych, 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 zawieszynie 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 osiągnięta odpowiednio przy stosowaniu dawek 8 mg oraz 16 mg, a powyżej tych dawek odpowiedź osiągała plateau.

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

### Niewydolność serca

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

Program badań CHARM, kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmował pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca stopnia II do IV według klasyfikacji NYHA i składał się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative (n=2028) z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu ich nietolerancji (głównie z powodu kaszlu – 72%), u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Added (n=2548) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Preserved (n=3023) z udziałem pacjentów, u których LVEF była większa niż 40%. Pacjenci poddawani od początku optymalnej terapii z powodu niewydolności serca byli przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan cyleksetylu (w dawkach zwiększanych stopniowo od 4 mg lub 8 mg do 32 mg raz na dobę, bądź największej tolerowanej dawki; średnia dawka wynosiła 24 mg) i obserwowani przez średnio (mediana) 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało kandesartan cyleksetylu, w tym 63% w dawce 32 mg.

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

W badaniu CHARM-Added złożony punkt końcowy, składający się ze śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, był znacząco mniejszy po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo, HR 0,85 (95% CI: 0,75-0,96,  $p=0,011$ ). Wyniki te odpowiadają zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. Wśród pacjentów stosujących kandesartan 37,9% (95% CI: 35,2-40,6), a wśród pacjentów z grupy placebo 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) pacjentów doświadczyło tego punktu końcowego, różnica bezwzględna wyniosła 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). Przez cały okres trwania badania, 23 pacjentów musiało być poddanych leczeniu, aby uchronić jednego pacjenta przed śmiercią z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub przed hospitalizacją z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składa się całkowita śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był również znacząco zmniejszony podczas stosowania kandesartanu, HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98,  $p=0,021$ ).

Spośród pacjentów stosujących kandesartan 42,2% (95% CI: 39,5-45,0), a spośród pacjentów z grupy placebo 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) pacjentów doświadczyło tego punktu końcowego, różnica bezwzględna wyniosła 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). Obydwe składowe złożonego punktu końcowego, śmiertelność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), przyczyniły się do korzystnego wpływu kandesartanu.

W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ( $p=0,020$ ).

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

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

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

U pacjentów z niewydolnością serca i upośledzoną czynnością skurczową lewej komory serca (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 w osoczu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

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

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

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

#### Metabolizm i eliminacja

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

Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

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

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

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

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

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu zwiększała się o mniej więcej 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania dawek istotnych z klinicznego punktu widzenia. Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania kandesartanu, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny w stosunku do obniżenia ciśnienia tętniczego, które prowadziło do zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto, kandesartan powoduje rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Zmiany te rozważane są jako spowodowane przez działanie farmakologiczne kandesartanu. W odniesieniu do stosowanych dawek terapeutycznych kandesartanu stosowanych u ludzi nie wydaje się, aby rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego miał jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

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.

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

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutageniczności wskazują, iż kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

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 produktu Atacand (patrz punkt 4.3).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karboksymetyloceluloza wapniowa  
Hydroksypropyloceluloza  
Tlenek żelaza, CI 77491 (E172) (tylko tabletki 8 mg, 16 mg, 32 mg)  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Skrobia kukurydziana  
Makrogol

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Ten produkt leczniczy nie wymaga stosowania żadnych szczególnych warunków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC po 7, 14, 15, 15x1 (dawka w opakowaniu jednostkowym), 20, 28, 30, 30x1 (dawka w opakowaniu jednostkowym), 50, 50x1 (dawka w opakowaniu jednostkowym), 56, 90, 98, 98x1 (dawka w opakowaniu jednostkowym), 100 oraz 300 tabletek.

Butelki HDPE po 100 oraz 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

AstraZeneca AB  
S-151 85 Södertälje  
Szwecja

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

8 mg - 4300  
16 mg - 4301

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23-07-1999  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22-09-2009

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

08-05-2018

Szczegółowe informacje dotyczące tego produktu są dostępne na witrynie sieciowej: [www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)