

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kangen, 8 mg, tabletki

Kangen, 16 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu.

Każda tabletką zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką 8 mg zawiera 37,0 mg jednowodnej laktozy.

Każda tabletką 16 mg zawiera 74,0 mg jednowodnej laktozy.

Pełen wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczonymi napisami „M” nad „C5” po jednej stronie tabletki oraz linią podziału na drugiej, gładkiej stronie tabletki.

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczonymi napisami „M” nad „C6” po jednej stronie tabletki oraz linią podziału na drugiej, gładkiej stronie tabletki.

Tabletkę można podzielić na połowy.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.
- Leczenie dorosłych chorych z niewydolnością serca i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 40\%$ ) gdy inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (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).
- Leczenie nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca kandesartanu wynosi 8 mg raz dziennie. Działanie przeciwnadciśnieniowe zazwyczaj 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. Dawkę należy ustalić w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego.

Kandesartan może być podawany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Jednoczesne stosowanie różnych dawek kandesartanu z tiazydowymi diuretykami, takimi jak hydrochlorotiazyd, wykazało addytywny efekt przeciwnadciśnieniowy.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową*

U pacjentów z ryzykiem hipotonii, na przykład u pacjentów, którzy mogą mieć zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową, można rozważyć dawkę początkową 4 mg (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym również u pacjentów hemodializowanych, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od odpowiedzi na leczenie. Doświadczenie w stosowaniu kandesartanu u chorych z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) jest ograniczone. (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dawkę początkową 4 mg raz dziennie. Dawkę można modyfikować w zależności od odpowiedzi na leczenie. Kandesartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Stosowanie u pacjentów rasy negroidalnej*

Hipotensyjne działanie kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. W związku z tym w celu kontroli ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej częściej niż u pacjentów innych ras może być konieczne u stopniowe zwiększanie dawki kandesartanu i leków towarzyszących (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 ≥ 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 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 kandesartanu 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 kandesartanu u dzieci w wieku poniżej 1 roku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Dawkowanie w niewydolności serca

Zwykle zalecana dawka początkowa kandesartanu wynosi 4 mg raz dziennie. Stopniowe zwiększanie dawki do dawki docelowej wynoszącej 32 mg raz dziennie lub największej dawki tolerowanej przeprowadza się podwajając dawkę w odstępach co najmniej 2 tygodni (patrz punkt 4.4). Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze brać pod uwagę ocenę czynności nerek w tym monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy krwi. Kandesartan może być stosowany z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca, w tym z: inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, lekami diuretycznymi, glikozydami naporstnicy lub skojarzeniem tych leków. Kandesartan 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 kandesartanu 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).

#### *Specjalne grupy pacjentów*

Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u osób w podeszłym wieku ani u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi bądź umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Populacja pediatryczna*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności kandesartanu u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat) w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Kangen należy stosować raz na dobę, podczas lub niezależnie od posiłków.

Pokarm nie wpływa na biodostępność 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 w wieku poniżej 1. roku (patrz punkt 5.3)

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kangen z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, 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 (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

W przypadku stosowania kandesartanu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Doświadczenie u chorych z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) jest ograniczone. U tych pacjentów dawkę kandesartanu należy zwiększać z dużą ostrożnością przy starannej kontroli ciśnienia tętniczego.

Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna obejmować okresową kontrolę czynności nerek, szczególnie w przypadku chorych w wieku 75 lat lub starszych oraz chorych z upośledzoną czynnością nerek. W okresie zwiększania dawki kandesartanu zaleca się kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >265  $\mu\text{mol/l}$  (>3 mg/dl).

#### Stosowanie u pacjentów pediatrycznych, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano kandesartanu u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego niższym niż 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (patrz punkt 4.2).

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

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, gdy kandesartan jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE.

Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i kandesartanu również nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

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

#### *Hemodializa*

W czasie dializy ciśnienie tętnicze może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptora AT<sub>1</sub> z uwagi na zmniejszenie objętości osocza i aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron. W związku z tym, u chorych poddawanych hemodializom dawkę kandesartanu należy zwiększać z dużą ostrożnością, przy starannej kontroli ciśnienia tętniczego.

#### *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.

#### *Przeszczepienie nerki*

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

#### *Niedociśnienie tętnicze*

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

W przypadku dzieci z możliwością zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (np. u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zwłaszcza tych z zaburzeniami czynności nerek), leczenie kandesartanem należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza i należy rozważyć zastosowanie niższej dawki początkowej niższej (patrz punkt 4.2).

#### *Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne*

W czasie znieczulenia i operacji chirurgicznej u pacjentów leczonych antagonistami angiotensyny II może dojść do hipotonii z powodu blokady układu renina-angiotensyna. W rzadkich przypadkach hipotonia może być tak głęboka, że konieczne może być zastosowanie płynów dożylnych i (lub) środków wazopresyjnych.

#### *Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu*

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z istotnym hemodynamicznie zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu.

#### *Pierwotny hiperaldosteronizm*

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego nie zaleca się stosowania kandesartanu.

#### *Hiperkalemia*

Jednoczesne stosowanie kandesartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami uzupełniającymi niedobór potasu, zamienników soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna) 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 kandesartanem może wystąpić hiperkalemia. Zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu) i kandesartanu nie jest zalecane i może być rozważone jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

#### *Uwagi ogólne*

U pacjentów, u których napięcie naczyń i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub utajoną chorobą nerek, w tym, ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczeniu innymi preparatami wpływającymi na ten układ może towarzyszyć nagłe obniżenie ciśnienia, azotemia, skąpomocz lub, rzadziej, ostra niewydolność nerek. Nie można wykluczyć wystąpienia podobnych działań w trakcie stosowania leków z grupy AIIIRA. Tak jak w przypadku innych leków hipotensyjnych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyniową mózgu może spowodować zawał serca lub udar mózgu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania z innym lekiem obniżającym ciśnienie niezależnie od tego czy zostały one przepisane w leczeniu nadciśnienia czy też z powodu innych wskazań.

#### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać stosowania 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 w regularnych odstępach oceniać możliwość ciąży oraz należy udzielić stosownych informacji i / lub podjąć działania w celu uniknięcia ryzyka ekspozycji w czasie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### *Produkt leczniczy Kangen zawiera laktozę jednowodną.*

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

### **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, leków uzupełniających niedobór potasu, zamienników soli kuchennej 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 (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Podobne działanie może wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy AIIRA. Jednoczesne stosowanie 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 nieselektywnie 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 nawet ostrej niewydolności nerek i do zwiększenia stężenia potasu, szczególnie u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Terapię skojarzoną należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić i mieć na uwadze kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

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

## Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzone zostały tylko u osób 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 narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. 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.

Wiadomo, że narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywiera 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 czynności nerek i budowy czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA należy dokładnie 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 jego stosowania, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się stosowanie 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. Jednak, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia podczas stosowania kandesartanu.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Leczenie nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Występowanie działań niepożądanych nie miało związku z dawką leku i wiekiem pacjentów. 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. 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 ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

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
	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 kandesartanu na wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów stosujących kandesartan 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 cyleksetylu kandesartanu monitorowano u 255 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do <18 lat, w czasie 4 tygodniowego badania skuteczności klinicznej i przez 1 rok w badaniu otwartym (patrz punkt 5.1). W prawie wszystkich klasach układów i narządów, częstość działań niepożądanych u dzieci była obserwowana w przedziale "często / niezbyt często". Chociaż charakter i ciężkość działań niepożądanych była podobna do tych u dorosłych (patrz tabela powyżej), to częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych była wyższa u dzieci i młodzieży, a szczególnie:



- Ból głowy, zawroty głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych obserwowano "bardzo często" (tzn.  $\geq 1/10$ ) u dzieci i często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) u dorosłych.
- Kaszel obserwowano "bardzo często" (tj.  $> 1/10$ ) u dzieci i bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ) u dorosłych.
- Wysypkę obserwowano "często / niezbyt często" (tzn.  $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) u dzieci i "bardzo rzadko" ( $<1/10\ 000$ ) u dorosłych.
- Hiperkaliemię, hiponatremię i zaburzenia czynności wątroby obserwowano rzadko ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ ) u dzieci i bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ) u dorosłych.
- Zaburzenia zatokowego rytmu serca, zapalenie części nosowej gardła, gorączkę obserwowano "często / niezbyt często" (tzn.  $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) a ból gardła "bardzo często" (tzn.  $\geq 1/10$ ) u dzieci, natomiast nie były one zgłaszane u dorosłych. Jednak to są przejściowe i powszechne choroby wieku dziecięcego.

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

#### Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych kandesartanu stosowanego u dorosłych pacjentów z niewydolnością serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów. W programie klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie kandesartanu w dawkach do 32 mg (n=3803) z działaniem placebo (n=3796), 21,0% pacjentów w grupie otrzymującej kandesartan i 16,1% pacjentów w grupie placebo przerwało terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi 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
	Nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy,

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
podskórnej		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 diagnostycznych*

Hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek to często występujące działania niepożądane u pacjentów stosujących kandesartan z powodu 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:

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

Al. Jerozolimskie 181C

PL-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.

### Leczenie

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 wewnątrznaczyniową 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 (kandesartan),  
Kod ATC: C09C A06.

#### 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

Kandesartanu cyleksetyl 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 częstotliwość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów stosujących kandesartanu cyleksetyl. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami 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,  $p = 0,19$ ).

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren

w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### 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, 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 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  $\pm$  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 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 umieralność, 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 niewydolnością serca stopnia II do IV według klasyfikacji NYHA i składało się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative ( $n=2028$ ) z udziałem pacjentów, którzy nie otrzymywali inhibitorów 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 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 leczeni w sposób optymalny z powodu niewydolności serca byli przydzielani 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 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 umieralności 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%. Punkt końcowy wystąpił u 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) pacjentów z grupy stosującej kandesartan i u 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) pacjentów w grupie placebo. Różnica bezwzględna wyniosła 7% (95% CI: 11,2-2,8). Jeden na 14 pacjentów leczonych w tym badaniu uniknął zgonu z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składała się umieralność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był również znacząco zmniejszony w grupie kandesartanu, HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). 36,6% (95% CI: 33,7-39,7) pacjentów stosujących kandesartan i 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego. Różnica bezwzględna wyniosła 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). Obydwe składowe złożonego punktu końcowego, umieralność 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 z umieralności 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%. 37,9% (95% CI: 35,2-40,6) pacjentów stosujących kandesartan i 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego. Różnica bezwzględna wyniosła 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). Dwudziestu trzech pacjentów musiało być poddanych leczeniu, aby uchronić jednego pacjenta przed śmiercią z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składa się umieralność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był również znacząco zmniejszony stosowania grupie kandesartanu, HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98,  $p = 0,021$ ). Punkt końcowy wystąpił u 42,2% (95% CI: 39,5-45,0) pacjentów stosujących kandesartan i 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) pacjentów z grupy placebo. Różnica bezwzględna wyniosła 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). Obydwe składowe złożonego punktu końcowego, umieralność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), przyczyniły się do korzystnego wpływu kandesartanu. W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylem poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ( $p = 0,020$ ).

W badaniu CHARM-Preserved złożony punkt końcowy, na który składa się umieralność 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 umieralność nie była znacząco mniejsza w żadnym z poszczególnych badań CHARM. Jednakże, ogólna umieralność oceniana była również dla połączonej populacji 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 niezależny od wieku, płci i 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 zaburzoną czynnością skurczową lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory, LVEF  $\leq 40\%$ ) kandesartan zmniejsza obwodowy opór naczyniowy

i ciśnienie w kapilarach płucnych, zwiększa aktywność reninową osocza i stężenie angiotensyny II oraz zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wełnianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym, kandesartanu cyleksetyl 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 wydalanie

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 badaniach *in vivo* z lekami, których metabolizm jest zależny od cytochromu P450 i izoenzymów: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i 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  $^{14}C$  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 kandesartanu są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

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

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu zwiększało się w przybliżeniu o 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów ciężką niewydolnością wątroby.

### Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne kandesartanu oceniano u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 do < 6 lat i od 6 do < 17 lat w dwóch pojedynczych badaniach zakresu dawki PK.

U dzieci w wieku od 1 do < 6 lat, 10 dzieci o masie ciała od 10 do < 25 kg otrzymywało pojedynczą dawkę 0,2 mg / kg w postaci zawiesiny doustnej. Nie stwierdzono korelacji między  $C_{max}$  i AUC z wiekiem lub masą ciała. Nie zbierano danych dotyczących klirensu, dlatego możliwość korelacji między klirensem a masą ciała / wiekiem w tej populacji nie jest znana.

U dzieci w wieku od 6 do < 17 lat 22 dzieci otrzymało pojedynczą dawkę 16 mg w postaci tabletki. Nie stwierdzono korelacji między  $C_{max}$  i AUC z wiekiem. Jednakże wydaje się, że masa ciała istotnie koreluje z  $C_{max}$  ( $p = 0,012$ ) oraz AUC ( $p = 0,011$ ). Nie zbierano danych dotyczących klirensu, w związku z tym możliwość korelacji między klirensem a masą ciała / wiekiem w tej populacji nie jest znana.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat wykazywały ekspozycję podobną do dorosłych, którym podano taką samą dawkę.

Farmakokinetyka kandesartanu cyleksetylu nie była badana u pacjentów pediatrycznych do 1. roku życia.

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

Brak danych wskazujących na występowanie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania klinicznie znaczących dawek. W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowania, wykazano wpływ kandesartanu na nerki i parametry czerwonych krwinek przy podawaniu dużych dawek u myszy, szczurów, psów i małp. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie 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 i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uważa się, że zmiany te spowodowane są działaniem farmakologicznym kandesartanu. Nie wydaje się, aby rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego odnosił się do dawek terapeutycznych kandesartanu stosowanych u ludzi.

W badaniach przedklinicznych noworodków młodych szczurów z prawidłowym ciśnieniem krwi, kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała i masy serca. Tak jak u dorosłych zwierząt efekty te są uważane za wynikające z działania farmakologicznego kandesartanu cyleksetylu. W najniższej dawce 10 mg / kg ekspozycja na kandesartanu wynosiła między 12 a 78 krotność poziomów stwierdzonych u dzieci w wieku od 1 do < 6 lat, które otrzymywały kandesartanu cyleksetyl w dawce 0,2 mg / kg i od 7 do 54 krotność poziomów stwierdzanych u dzieci w wieku 6 do < 17, które otrzymywały kandesartanu cyleksetyl w dawce 16 mg. W badaniach tych nie stwierdzano poziomu bez obserwowanego efektu nie, dlatego margines bezpieczeństwa dla wpływu na masę serca i znaczenie kliniczne tej obserwacji nie są znane.

W późnym okresie ciąży obserwowano toksyczne oddziaływanie na płód (patrz punkt 4.6).



Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutagenności wskazują, iż kandesartan nie będzie miał działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych. Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa krytyczną rolę w wewnątrzmacicznym rozwoju nerek. Wykazano, że blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron prowadzi do nieprawidłowego rozwoju nerek bardzo młodych myszy. Podawanie leków, które działają bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron zmienia normalny rozwój nerek. Dlatego dzieci poniżej 1 roku życia nie powinny otrzymywać kandesartanu cyleksetylu (patrz punkt 4.3).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Karmeloza wapniowa  
Hydroksypropyloceluloza  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Mannitol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Okres ważności produktu po otwarciu, przechowywanego w butelce HDPE wynosi 100 dni.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blistry z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające laminowaną kieszonkę z pochłaniaczem wilgoci lub blistry z PVC/Aluminium w opakowaniach po 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek.

Białe, nieprzeźroczyste butelki z HDPE z białą nieprzeźroczystą zakrętką (z propylenu) z pochłaniaczem wilgoci i watą absorbującą, w opakowaniach po 30, 49, 56, 90 i 98 tabletek.

Białe, nieprzeźroczyste butelki z HDPE z zakrętką z pochłaniaczem wilgoci, zawierające po 30, 49, 56, 90 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

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

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irlandia

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

Kangen, 8 mg, tabletki: 20710  
Kangen, 16 mg, tabletki: 20711

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 październik 2012  
Data przedłużenia pozwolenia: 21 czerwiec 2017

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

09/2018