

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atacand, 16 mg, tabletki.

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
[Signature]
2009-08-25

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Leczenie pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$) jako leczenie wspomagające podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny lub gdy nie są one tolerowane (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Atacand należy stosować raz na dobę, na czczo, z posiłkiem lub między posiłkami.

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca produktu Atacand wynosi 8 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę. Jeśli po zastosowaniu dawki maksymalnej ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z hipowolemią

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg raz na dobę. Dawkę leczniczą należy ustalać indywidualnie, zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Brak danych dotyczących stosowania produktu Atacand u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Leczenie skojarzone

Dodatkowe podawanie leków moczopędnych z grupy tiazydów, takich jak hydrochlorotiazyd, zwiększa działanie hipotensyjne produktu Atacand.

Pacjenci rasy czarnej

U pacjentów rasy czarnej działanie hipotensyjne kandesartanu jest słabsze niż u pacjentów innych ras. W związku z tym u pacjentów rasy czarnej częściej może być konieczne zwiększenie dawki produktu Atacand i jednoczesne zastosowanie innych leków (patrz punkt 5.1).

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu Atacand wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć, przez podwojenie, w odstępach co najmniej 2-tygodniowych, do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, jednak nie większej niż 32 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z hipowolemią, niewydolnością nerek lub lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

Leczenie skojarzone

Produkt Atacand można stosować w skojarzeniu z jednym z leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami konwertazy angiotensyny, β -adrenolitykami, lekami moczopędnymi i glikozydami naparstnicy, lub z kilkoma z nich (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Atacand u dzieci i młodzieży (w wieku do 18 lat).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kandesartan cyleksetylu lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Atacand.
- Cięża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność wątroby i (lub) zastój żółci (cholestaza).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność nerek

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

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

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 Atacand. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 265 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl).

Leczenie niewydolności serca skojarzone z inhibitorami konwertazy angiotensyny

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza zaburzeń czynności nerek i hiperkaliemii, może się zwiększać w razie jednoczesnego stosowania kandesartanu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.8). Należy regularnie i dokładnie kontrolować stan pacjentów leczonych w ten sposób.

Hemodializa

U pacjentów dializowanych blokada receptorów AT_1 może wywołać znaczne zmiany ciśnienia tętniczego. Dzieje się tak, ponieważ u tych pacjentów występuje zmniejszenie objętości osocza i zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów dializowanych dawkę leczniczą produktu Atacand należy dobierać z jednoczesną kontrolą ciśnienia tętniczego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (np. inhibitory konwertazy angiotensyny) mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Podobne działanie może wystąpić po zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II.

Przeszczepienie nerki

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Atacand u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia produktem Atacand pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Jak to opisano w przypadku leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, może to także wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. pacjenci zażywający duże dawki leków moczopędnych). Podczas rozpoczynania leczenia należy zachować ostrożność i wyrównać hipowolemię.

Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

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

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

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

Hiperkaliemia

Na podstawie doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków zwiększających stężenie potasu (np. heparyna) stwierdzono, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem Atacand może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy u nich okresowo kontrolować stężenie potasu w surowicy, zwłaszcza jeśli pacjent zażywa jednocześnie leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton).

Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi preparatami wpływającymi na ten układ może prowadzić do wystąpienia nagłego obniżenia ciśnienia, azotemii, skąpomoczu lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania leków przeciwnadciśnieniowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub objawami niedokrwienia mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Produkt Atacand nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji.

Badania farmakokinetyczne były prowadzone z następującymi substancjami: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (etynyloestradiol, lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl.

Kandesartan jest w niewielkim stopniu eliminowany podczas metabolizmu w wątrobie (CYP2C9). Dostępne badania interakcji nie wykazały wpływu kandesartanu na aktywność izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4, natomiast wpływ na inne izoenzymy układu enzymatycznego cytochromu P 450 nie jest obecnie znany.

Inne leki o właściwościach przeciwnadciśnieniowych mogą zwiększać działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu, niezależnie od wskazań, w których zostały zastosowane.

Na podstawie doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków zwiększających stężenie potasu (np. heparyna) stwierdzono, że może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Podobne działanie może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia litu w surowicy podczas jednoczesnego leczenia produktem Atacand i preparatami zawierającymi związki litu.

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

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

wziąć pod uwagę kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane dotyczące stosowania produktu Atacand u kobiet w ciąży są bardzo ograniczone. Dane te nie są wystarczające, aby ocenić ryzyko dla płodu podczas stosowania w pierwszym trymestrze ciąży. U ludzi perfuzja nerek płodu, zależna od rozwoju układu renina-angiotensyna-aldosteron, rozpoczyna się w drugim trymestrze ciąży. Z tego powodu ryzyko dla płodu zwiększa się podczas podawania produktu Atacand w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Leki bezpośrednio wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży mogą powodować uszkodzenia płodu i noworodka [niedociśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek, skąpomocz i (lub) bezmocz, małowodzie, niedorozwój czaszki, opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego] lub zgon. Opisywano także przypadki niedorozwoju płuc, nieprawidłowości w rozwoju twarzy, przykurcze kończyn.

Badania kandesartanu cyleksetylu prowadzone na zwierzętach wykazały uszkodzenia nerek w późnym okresie płodowym i noworodkowym. Mechanizm tego działania jest prawdopodobnie związany z wpływem na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Opierając się na powyższych informacjach, produktu Atacand nie należy stosować u kobiet w ciąży. Jeżeli w trakcie leczenia zostanie stwierdzona ciąża, należy przerwać stosowanie produktu Atacand (patrz punkt 4.3).

Okres karmienia piersią

Nie wiadomo, czy kandesartan przenika do pokarmu kobiecego. Kandesartan przenika do mleka karmiących samic szczurów. Nie należy stosować produktu Atacand w okresie karmienia piersią ze względu na działania niepożądane u karmionego dziecka (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych kandesartanu, wpływ on na sprawność psychofizyczną jest mało prawdopodobny. Należy jednak zachować ostrożność w trakcie leczenia ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie nadciśnienia tętniczego

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

W łącznej analizie badań klinicznych, następujące działania niepożądane związane z kandesartanem cyleksetylu, w oparciu o częstość działań niepożądanych po kandesartanie cyleksetylu były zgłaszane z częstością co najmniej o 1% większą niż stwierdzaną po placebo:

Częstość występowania działań niepożądanych stosowana 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 układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w wynikach podstawowych badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych produktem Atacand. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, w trakcie leczenia produktem Atacand obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika lub potasu oraz zmniejszenie stężenia sodu. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej obserwowano nieco częściej w grupie leczonej produktem Atacand (1,3%) niż w grupie zażywającej placebo (0,5%). U pacjentów leczonych produktem Atacand zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jedynie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Leczenie niewydolności serca

Rodzaj działań niepożądanych produktu Atacand stosowanego w leczeniu niewydolności serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów. W programie klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie produktu Atacand w dawkach do 32 mg (n=3803) z działaniem placebo (n=3796), u 21,0% pacjentów otrzymujących kandesartan i 16,1% pacjentów otrzymujących placebo przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika i potasu. Należy okresowo kontrolować stężenie kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
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	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów wrażliwych (patrz punkt 4.4)
-----------------------------------	---------------	---

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

W razie 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, podając np. 0,9% roztwór NaCl. 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.
Kod ATC: C09C A06

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 I (AT₁).

Kandesartan cyleksetylu jest pro-lekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany (w procesie hydrolizy estru) do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na receptory AT₁. Charakteryzuje się silnym wiązaniem z receptorem i powolną dysocjacją 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. Ponieważ kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, nie nasila on działania bradykininy ani substancji P. Badania kliniczne, w których porównywano kandesartan z inhibitorami konwertazy angiotensyny, wykazały, że częstość występowania kaszlu u pacjentów zażywających kandesartan cyleksetylu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami ani kanałami jonowymi mającymi duże znaczenie w fizjologii układu sercowo-naczyniowego ani ich nie blokuje. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

Nadciśnienie tętnicze

W nadciśnieniu tętniczym kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Jest to wynikiem zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Nie ma doniesień o znacznym obniżeniu ciśnienia po zażyciu pierwszej dawki lub „efekcie z odbicia” po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki działanie hipotensyjne kandesartan cyleksetylu występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas długotrwałego leczenia pełne działanie hipotensyjne występuje zwykle w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania leku. Średnie wyniki metaanalizy wykazały, że zwiększenie skuteczności leczenia po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było nieznaczne. Analizując jednak stan poszczególnych pacjentów, u niektórych z nich można oczekiwać większej skuteczności leczenia. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego, utrzymujące się przez ponad 24 godziny. Między kolejnymi dawkami występuje mała różnica między maksymalnym i minimalnym działaniem leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 1268 pacjentów z lekkim lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku wynosiło 13,1/10,5 mmHg podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg podczas stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia układu oddechowego (6,6% podczas stosowania kandesartanu i 8,9% w przypadku losartanu), bóle głowy (kandesartan – 5,8%, losartan – 5,6%) i zawroty głowy (kandesartan – 4,4%, losartan – 1,9%).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu działanie przeciwnadciśnieniowe tych leków sumuje się. Jednoczesne stosowanie kandesartanu cyleksetylu oraz hydrochlorotiazydu lub amlodypiny jest dobrze tolerowane.

Kandesartan wykazuje podobną skuteczność bez względu na wiek i płeć pacjenta. Działanie przeciwnadciśnieniowe leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) jest słabsze niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W nierandomizowanym badaniu klinicznym, z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mmHg i 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym nie wpływa na współczynnik przesączania kłębuszkowego. Powoduje natomiast zmniejszenie nerkowego oporu naczyńowego oraz frakcji filtracyjnej. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, że w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego kandesartanem cyleksetylu zmniejsza się wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do klirensu kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-24%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II, leczonych kandesartanem w dawkach od 8 mg do 16 mg przez 12 tygodni, nie wykazano niepożądanego wpływu na stężenie glukozy i profil lipidów.

W randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku powyżej 80 lat) z lekkim i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędnym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca nie zakończone zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej – 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

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.

Badanie CHARM (międzynarodowe, kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby) obejmowało 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 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 niż 40% lub równa 40%; CHARM-Preserved (n=3023) z udziałem pacjentów, u których LVEF była większa niż 40%. Pacjenci leczeni optymalnie z powodu niewydolności serca byli przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan cyleksetylu (w dawkach zwiększanych stopniowo od 4 mg lub 8 mg do 32 mg raz na dobę, bądź największej tolerowanej dawki; średnia dawka wynosiła 24 mg) i obserwowani przez średnio 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało kandesartan cyleksetylu, w tym 63% w dawce 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative umieralność z powodu chorób układu krążenia lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (oceniane jako złożony punkt końcowy), była znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo [współczynnik ryzyka (HR) 0,77, 95% CI 0,67-0,89, $p < 0,001$]. Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. W badaniu tym jeden pacjent na 14 leczonych uniknął zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Ogólna umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (jako złożony punkt końcowy) była także znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu (HR 0,80, 95% CI 0,70-0,92, $p = 0,001$). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu poprawił się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ($p = 0,008$).

W badaniu CHARM-Added umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (oceniane jako złożony punkt końcowy) była znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo (HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96, $p = 0,011$). Wyniki te odpowiadają zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. W badaniu tym jeden pacjent na 23 leczonych kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Całkowita umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (jako złożony punkt końcowy) były również znacząco mniejsze podczas stosowania kandesartanu (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p = 0,021$). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ($p = 0,020$).

W badaniu CHARM-Preserved umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (oceniane jako złożony punkt końcowy) nie była statystycznie mniejsza (HR 0,89, 95% CI 0,77-1,03, $p = 0,118$). Różnica w porównaniu z placebo wynikała w tym badaniu ze zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Nie udowodniono wpływu na umieralność.

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

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

U pacjentów z niewydolnością serca i zahamowaną czynnością skurczową lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory mniejsza lub równa 40%) kandesartan zmniejsza obwodowy opór naczyniowy i ciśnienie w kapilarach płucnych, zwiększa aktywność reninową osocza i stężenie angiotensyny II oraz zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetylu po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego wynosi około 40%. Względna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością. Szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi dlatego 14%. Maksymalne stężenie kandesartanu w surowicy występuje po 3 do 4 godzin od zażycia tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależnej od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Pokarm nie wpływa istotnie 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 mc.

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią. Tylko niewielka część jest eliminowana podczas metabolizmu wątrobowego. 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 mc., w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem ^{14}C około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy w kale 56% dawki wykrywa się 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 zwiększało się mniej więcej o 50%, a pole pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększało się mniej więcej o 80%. Działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu produktu Atacand są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz pole pod krzywą stężeń dla kandesartanu zwiększały się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio mniej więcej o 50 i 70%. Okres półtrwania nie zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz pole pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększały się odpowiednio mniej więcej o 50 i 110%. Okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Pola pod krzywą stężeń kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie i u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek były podobne.

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby pole pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększało się o 23% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania produktu Atacand w dawkach leczniczych. Badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, 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 spowodowany zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, co powodowało zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto kandesartan powoduje rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Nie obserwowano rozrostu (przerostu) komórek aparatu przykłębuszkowego u ludzi podczas stosowania kandesartanu w dawkach terapeutycznych.

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

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

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloceluloza wapniowa, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, makrogol 8000, tlenki żelaza (czerwony, brązowy).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

14 tabletek (1 blister w tekturowym pudełku).

28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek, w tekturowym pudełku).

100 tabletek (1 butelka w tekturowym pudełku).

Blistry PVC/PVDC/Al lub butelki HDPE.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertalje
Szwecja

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

Pozwolenie MZ nr 4301

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

23-07-1999,
21-09-2004

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

2009 -09- 2 2

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15