

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atacand 32 mg, tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki, różowe, okrągłe, o średnicy 9,5 mm, z nacięciem, oznaczone A/CL po jednej stronie i 032 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 w leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny lub gdy nie są one tolerowane (patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Tabletki preparatu Atacand mogą być dzielone na pół.

Dawkowanie w nadciśnieniu tętniczym

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca preparatu Atacand wynosi 8 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę. Jeśli po czterech tygodniach terapii dawką 16 mg nie uzyskano wystarczającej kontroli ciśnienia, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 32 mg. 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.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Pacjenci z hipowolemią

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia 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 preparatu 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 do umiarkowanej niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg raz na dobę. Dawkę leczniczą należy ustalać indywidualnie, zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Brak jest danych dotyczących stosowania preparatu Atacand u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Leczenie skojarzone

Włączenie do leczenia leków moczopędnych z grupy tiazydów, takich jak hydrochlorotiazyd, zwiększa działanie hipotensyjne preparatu 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 preparatu Atacand i jednoczesne zastosowanie innych leków (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie w niewydolności serca

Zwykle zalecana dawka początkowa preparatu 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 łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

Leczenie skojarzone

Preparat Atacand może być stosowany jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami konwertazy angiotensyny, β -adrenolitykami, lekami moczopędnymi i glikozydami naparstnicy. Możliwe jest również stosowanie kilku z tych leków jednocześnie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Atacand u dzieci i młodzieży do 18 lat.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kandesartan cyleksetylu lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu Atacand.
- Ciąża 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 preparatem Atacand pacjentów wrażliwych można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek.

Podczas stosowania preparatu Atacand u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z niewydolnością nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak jest danych dotyczących stosowania preparatu Atacand u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min). W tej grupie pacjentów dawka preparatu Atacand powinna być ustalona pod kontrolą ciśnienia tętniczego.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u osób w wieku 75 lat i starszych oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, należy okresowo kontrolować czynność nerek. Monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy zaleca się również w trakcie zwiększania dawki preparatu Atacand. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 265 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Leczenie skojarzone z inhibitorami konwertazy angiotensyny w leczeniu niewydolności serca

Ryzyko wystąpienia 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 AT₁ 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 dawka lecznicza preparatu Atacand powinna być ustalana pod 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.

Transplantacja nerki

Nie ma danych dotyczących stosowania preparatu Atacand u pacjentów po transplantacji nerki.

Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia preparatem Atacand pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze.

Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron mogą wywoływać istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. pacjenci zażywający duże dawki leków moczopędnych). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia preparatem Atacand należy wyrównać hipowolemię.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

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)

Preparat 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 preparatu Atacand u tych pacjentów.

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 preparatem Atacand może wystąpić hiperkaliemia, dlatego u tych pacjentów należy okresowo kontrolować stężenie potasu w surowicy, zwłaszcza jeśli jednocześnie pacjent zażywa 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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie 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 mózgu.

Preparat 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 preparatu Atacand.

Badania farmakokinetyczne były prowadzone z następującymi substancjami:

hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (etynyloestradiol, lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl.

Kandesartan jest w niewielkim stopniu metabolizowany w wątrobie (CYP 2C9).

Przeprowadzone badania interakcji nie wykazały wpływu kandesartanu na aktywność izoenzymów CYP 2C9 i CYP 3A4, 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, z 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 wystąpienie objawów toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Podobne działanie może wystąpić podczas jednoczesnego

Charakterystyka Produktu Leczniczego

stosowania leków z grupy antagonistów receptora dla angiotensyny II. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia litu w surowicy w razie jednoczesnego leczenia preparatem Atacand i preparatami zawierającymi związki litu.

Działanie hipotensyjne kandesartanu, tak jak innych leków przeciwnadciśnieniowych, może zostać zmniejszone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. indometacynę. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

4.6. Ciąża lub laktacja

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Atacand u kobiet w ciąży są bardzo ograniczone. Dostępne dane nie są wystarczające, aby ocenić wpływ preparatu Atacand na rozwój płodu 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 zażywania preparatu Atacand w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Leki stosowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży, bezpośrednio wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, 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 prowadzone na zwierzętach wykazały, że kandesartan powoduje uszkodzenia nerek w późnym okresie płodowym i noworodkowym. Mechanizm działania jest prawdopodobnie związany z wpływem na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Preparatu Atacand nie należy stosować u kobiet w ciąży. Jeżeli w trakcie leczenia zostanie stwierdzona ciąża, należy przerwać stosowanie preparatu Atacand (patrz punkt 4.3).

Okres karmienia piersią

Nie wiadomo, czy kandesartan przenika do mleka matki. Kandesartan przenika do mleka karmiących samic szczurów. Nie należy stosować preparatu Atacand w okresie karmienia piersią ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu preparatu Atacand na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Na podstawie właściwości farmakodynamicznych preparatu Atacand jest mało prawdopodobne, aby wpływał on na sprawność psychofizyczną kierowców i operatorów maszyn. 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

Badania kliniczne preparatu Atacand wykazały, że działania niepożądane były łagodne i przemijające. Profil działań niepożądanych był podobny jak w przypadku placebo.

Na występowanie działań niepożądanych nie ma wpływu dawka leku i wiek pacjenta.

Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie leczonej kandesartanem cyleksetyli i w grupie zażywającej placebo, był podobny i wynosił odpowiednio 3,1 i 3,2%.

Działania niepożądane występujące często (>1/100 pacjentów), obserwowane w trakcie badań klinicznych i występujące co najmniej o 1% częściej niż po zażyciu placebo

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia układu oddechowego.

Wyniki badań laboratoryjnych

Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w wynikach podstawowych badań laboratoryjnych u pacjentów leczonych preparatem Atacand. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, w trakcie leczenia preparatem 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 preparatem Atacand (1,3%) niż w grupie zażywającej placebo (0,5%). U pacjentów leczonych preparatem Atacand zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jednakże u pacjentów

Charakterystyka Produktu Leczniczego

z zaburzeniem czynności nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Leczenie niewydolności serca

Rodzaj działań niepożądanych preparatu Atacand stosowanego w leczeniu niewydolności serca wynikał z właściwości farmakologicznych leku i stanu zdrowia pacjentów.

W badaniu klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie preparatu Atacand w dawkach do 32 mg (n = 3803) z działaniem placebo (n = 3796), u 21,0% pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu i 16,1% pacjentów otrzymujących placebo przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperkaliemia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenie czynności nerek.

Wyniki badań laboratoryjnych: zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika i potasu.

Należy okresowo kontrolować stężenie kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), obserwowane po wprowadzeniu preparatu do obrotu:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, neutropenia, agranulocytoza.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperkaliemia, hiponatremia.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności wątroby lub zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: 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 kandesartanu cyleksetylu (do 672 mg), 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 we wlewie. Jeśli postępowanie to nie będzie skuteczne, 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 1 (AT₁).

Cyleksetyl kandesartanu jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego.

Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany (na drodze hydrolizy estru) do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na receptory AT₁. Charakteryzuje się silnym wiązaniem z receptorem i powolnym odblokowywaniem tego połączenia.

Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie zmniejsza aktywności konwertazy angiotensyny, która powoduje

Charakterystyka Produktu Leczniczego

przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Ponieważ kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, nie nasila on działania bradykininy oraz substancji P. Badania kliniczne, w których porównywano kandesartan z inhibitorami konwertazy angiotensyny, wykazały że częstość występowania kaszlu u pacjentów zażywających cyleksetyl kandesartanu była mniejsza. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami ani kanałami jonowymi mającymi duże znaczenie w fizjologii układu sercowo-naczyniowego i 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 efektu „odbicia” po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki działanie hipotensyjne cyleksetylu kandesartanu 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. Zażywanie cyleksetylu kandesartanu 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 łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku (trough) wynosiło 13,1/10,5 mmHg (skurczowe/rozkurczowe) w przypadku stosowania cyleksetylu

Charakterystyka Produktu Leczniczego

kandesartanu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg w przypadku 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 cyleksetylu kandesartanu i hydrochlorotiazydu działanie przeciwnadciśnieniowe tych leków sumuje się. Jednoczesne stosowanie cyleksetylu kandesartanu 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 filtracji kłębkowej lub zwiększa go. Powoduje natomiast zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego oraz frakcji filtracyjnej. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, że w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego cyleksetylem kandesartanu zmniejsza się wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do klirensu kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-24%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II, leczonych kandesartanem cyleksetylu 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*

Charakterystyka Produktu Leczniczego

in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 70 do 89 lat (21% pacjentów w wieku 80 lat i starszych), badano wpływ kandesartanu cyleksetylu stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca 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 cyleksetylem kandesartanu 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, należących do grup od II do IV według klasyfikacji NYHA i składało się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative ($n = 2028$) z udziałem pacjentów nie leczonych 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 randomizowani do grupy placebo lub grupy cyleksetylu kandesartanu (w dawkach zwiększanych stopniowo od 4 mg lub 8 mg do 32 mg raz na dobę, bądź największej tolerowanej

Charakterystyka Produktu Leczniczego

dawki; średnia dawka wynosiła 24 mg). Pacjenci byli obserwowani w medianie 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało cyleksetyl kandesartanu, 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 (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 kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Ogólna umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (jako złożony punkt końcowy) była także znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu (HR 0,80, 95% CI 0,70-0,92, $p = 0,001$). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia cyleksetylem kandesartanu 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 cyleksetylem kandesartanu 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 we 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 zaburzoną czynnością lewej komory serca (LVEF 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

Wełnianie i dystrybucja

Cyleksetyl kandesartanu po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością osobniczą. Szacowana bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci tabletki wynosi 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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

kandesartanu. Spożywany posiłek nie wpływa istotnie na pole pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

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

Metabolizm i wydalanie

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci nie zmienionej z moczem i żółcią. Tylko niewielka część jest metabolizowana w wątrobie. Okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

Całkowity klirens kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., w tym klirens nerkowy wynosi 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno na drodze filtracji kłębuszkowej, 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 u szczególnych grup pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) maksymalne stężenie w surowicy zwiększa się mniej więcej o 50%, a AUC dla kandesartanu zwiększa się mniej więcej o 80%.

Jednakże, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po zażyciu preparatu Atacand są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz AUC dla kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio mniej więcej o 50% i 70%. Okres półtrwania nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz AUC dla kandesartanu zwiększają się odpowiednio mniej więcej o 50% i 110%. Okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. AUC dla kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek były podobne.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

U pacjentów z lekką do umiarkowaną niewydolnością wątroby AUC dla kandesartanu zwiększa się o 23% (patrz punkt 4.2).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania preparatu Atacand w dawkach leczniczych. Przedkliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz krew. Kandesartan powodował zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Wpływ kandesartanu na nerki [tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych (*tubular distension*), wałeczki zasadochłonne (*basophilic tubules*); 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 i (lub) przerostu komórek aparatu przykłębuszkowego u ludzi zażywających kandesartan w dawkach terapeutycznych.

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

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

Kandesartan nie wykazuje działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Karmeloza wapniowa, hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, makrogol 8000, żelaza tlenek czerwony i brązowy (E 172).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-950 Warszawa
ul. Miodowa 15

Charakterystyka Produktu Leczniczego

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

Nie stosować po upływie terminu ważności, który jest podany na opakowaniu.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

14 tabletek (1 blister PVC/PVDC/Al, zawierający 14 tabletek w tekturowym pudełku).

28 tabletek (2 blistry PVC/PVDC/Al po 14 tabletek w tekturowym pudełku).

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB

S-151 85 Sodertalje, Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie MZ nr 12951

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

18.06.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -07- 0 8

„Atacand” jest znakiem towarowym zastrzeżonym dla firm grupy AstraZeneca.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-800 Warszawa
ul. Miodowa 15