

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carzap, 8 mg, tabletki
Carzap, 16 mg, tabletki
Carzap, 32 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Carzap, 8 mg: Każda tabletka zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu.
Carzap, 16 mg: Każda tabletka zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu.
Carzap, 32 mg: Każda tabletka zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Carzap, 8 mg: Każda tabletka zawiera 123,32mg laktozy jednowodnej.\
Carzap, 16 mg: Każda tabletka zawiera 115,72 mg laktozy jednowodnej.
Carzap, 32 mg: Każda tabletka zawiera 231,43 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Carzap, 8 mg: Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki w kolorze białym lub prawie białym, z wytłoczeniem C/8 oraz linią podziału na jednej stronie. Średnica tabletki ok. 8 mm.

Tabletkę można podzielić na połowy.

Carzap, 16 mg: Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki w kolorze białym lub prawie białym, z wytłoczeniem C/16 oraz linią podziału na jednej stronie. Średnica tabletki ok. 8 mm.

Tabletkę można podzielić na połowy.

Carzap, 32 mg: Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki w kolorze białym lub prawie białym, z wytłoczeniem C/32 oraz linią podziału na jednej stronie. Średnica tabletki ok. 10,5 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Carzap jest wskazany w:

- leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych;
- leczeniu dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$), gdy inhibitory ACE nie są tolerowane lub jako lek dodany do inhibitora ACE u pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo optymalnej terapii, wówczas gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1);
- leczeniu nadciśnienia tętniczego 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 zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Carzap wynosi 8 mg raz na dobę. Największe działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę lub maksymalnie do 32 mg raz na dobę. Leczenie należy ustalać indywidualnie, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Carzap może być podawany jednocześnie z innymi produktami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Wykazano, że dodanie hydrochlorotiazydu spowodowało addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas stosowania różnych dawek produktu leczniczego Carzap.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego np. pacjenci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z bardzo ciężkimi lub schyłkowymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę można ustalać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Produkt leczniczy Carzap jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci rasy czarnej

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. W rezultacie, u pacjentów rasy czarnej częściej niż u pacjentów innych ras konieczne może być zwiększenie dawki produktu leczniczego Carzap oraz jednoczesne zastosowanie innych terapii, w celu uzyskania właściwej kontroli ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat:

Zalecana dawka początkowa to 4 mg raz na dobę.

- Dla pacjentów o masie ciała < 50 kg: u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane dawka może być zwiększona do maksymalnie 8 mg raz na dobę,
- Dla pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg: u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane dawka może być zwiększona do 8 mg raz na dobę a następnie w razie potrzeby do 16 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1).

Stosowanie u dzieci i młodzieży dawek większych od 32 mg nie zostało przebadane.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni.

U dzieci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. pacjenci leczeni diuretykami, szczególnie z zaburzeniami czynności nerek), leczenie produktem Carzap należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej niż ogólnie zalecana dawka początkowa wymieniona powyżej (patrz punkt 4.4).

Stosowanie produktu leczniczego Carzap u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosił poniżej 30 ml/min/1,73 m², nie zostało przebadane (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież rasy czarnej

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

Dzieci w wieku do 6 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat. Aktualne, dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, brak jednak zaleceń dotyczących możliwego dawkowania.

Produkt leczniczy Carzap jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie w niewydolności serca

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

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, z zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Carzap u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca. Brak dostępnych danych.

Sposób podania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Carzap 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.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- Dzieci w wieku poniżej 1 roku życia (patrz punkt 5.3).

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Carzap z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (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, podczas leczenia produktem leczniczym Carzap u pacjentów podatnych na tego typu reakcje można się spodziewać wystąpienia zmian w czynności nerek.

Podczas stosowania produktu leczniczego Carzap u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z bardzo ciężkimi lub schyłkowymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) są ograniczone. W tej grupie pacjentów dawka produktu leczniczego Carzap powinna być ustalana ostrożnie w oparciu o dokładną kontrolę ciśnienia tętniczego.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u pacjentów w wieku 75 lat i starszych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy okresowo kontrolować czynność nerek. Podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Carzap zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

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

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego jest mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m² nie było badane (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 zwiększać, gdy produkt leczniczy Carzap jest stosowany z inhibitorem ACE.

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

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

Hemodializa

Podczas dializy ciśnienie krwi może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptorów AT₁ z powodu zmniejszenia objętości osocza i zwiększenia aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Dlatego u pacjentów dializowanych dawka produktu leczniczego Carzap powinna być ustalana ostrożnie w oparciu o dokładną kontrolę 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 (AIIRA) mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Przeszczep nerki

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

Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia produktem leczniczym Carzap u pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Może to nastąpić również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, jak np. pacjenci przyjmujący duże dawki leków moczopędnych. Podczas rozpoczynania leczenia należy zachować ostrożność oraz wyrównać hipowolemię.

U dzieci z możliwym zmniejszeniem objętości krwi krążącej (np. u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u tych z zaburzeniami czynności nerek), leczenie produktem leczniczym Carzap powinno być wdrażane pod ścisłym nadzorem lekarskim oraz należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (patrz punkt 4.2).

Narkoza i zabiegi chirurgiczne

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

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej (przerostowa kardiomiopatia zawężająca)

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na produkty lecznicze obniżające ciśnienie tętnicze działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Carzap w tej grupie pacjentów.

Hiperkaliemia

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Carzap i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków zwiększających stężenie potasu (np. heparyna, kotrimoksazol znany też jako trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem leczniczym Carzap może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton) i produktu leczniczego Carzap nie jest zalecane i może być rozważone jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym kandesartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu

leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie kandesartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

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 lekami wpływającymi na ten układ prowadzi do wystąpienia nagłej hipotensji, azotemii, skąpomoczu lub rzadziej, ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania leków z grupy AIIRA. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków obniżających ciśnienie tętnicze, u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą niedokrwienną mózgu, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami obniżającymi ciśnienie zarówno, jeśli były zalecone do leczenia nadciśnienia jak też w innym wskazaniu.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia AIIRA podczas ciąży. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i jeśli to potrzebne, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkt 4.3 i punkt 4.6).

U pacjentek, u których wystąpiła już pierwsza miesiączka, należy regularnie oceniać możliwość zajścia w ciążę. Pacjentkom należy udzielić odpowiednich informacji i (lub) podjąć odpowiednie działania aby zapobiec ryzyku stosowania kandesartanu w okresie ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Carzap zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z 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).

Przeprowadzono kliniczne badania farmakokinetyczne z następującymi substancjami czynnymi: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami.

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

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Podobne działanie może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy AIIRA. Stosowanie kandesartanu z preparatami litu nie jest zalecane, jednak jeśli jest niezbędne, zalecane jest staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Jeśli leki z grupy AIIRA są stosowane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (takimi jak selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne) może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie AIIRA oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, z możliwym wystąpieniem ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Należy ostrożnie stosować takie połączenie leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjentów oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu tego typu leczenia oraz okresowo w późniejszym czasie.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u 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 dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć nieznacznego wzrostu tego ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych, dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIRA, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to potrzebne, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywiera toksyczny wpływ na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

Karmienie piersią

Ponieważ nie są dostępne informacje na temat stosowania kandesartanu cyleksetylu podczas karmienia piersią, stosowanie tego leku nie jest wskazane. Preferowane są alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i wcześniaków.

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 fakt, że w trakcie leczenia produktem leczniczym Carzap mogą sporadycznie wystąpić zawroty głowy i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Przeprowadzone kontrolowane badania kliniczne wykazały, że działania niepożądane były łagodne i przemijające. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a dawką leku i wiekiem pacjentów. Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie leczonej kandesartanem cyleksetyłu (3,1%) i w grupie stosującej placebo (3,2%).

W zbiorczej analizie danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, działania niepożądane kandesartanu cyleksetyłu, były zdefiniowane na podstawie częstości występowania co najmniej o 1% większej niż po zastosowaniu placebo. Na bazie tej definicji, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty i ból głowy, oraz infekcje układu oddechowego.

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

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w tabelach w punkcie 4.8: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg oddechowych
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, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Częstość nieznana	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie poziomu 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

Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu kandesartanu cyleksetylu na wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Carzap zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania kandesartanu cyleksetylu było monitorowane u 255 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 18 lat, podczas trwającego 4 tygodnie badania oceniającego jego skuteczność kliniczną oraz podczas trwającego 1 rok badania otwartego (patrz punkt 5.1). W prawie wszystkich klasach układów narządowych częstość występowania działań niepożądanych u dzieci jest na poziomie: często/niezbyt często. Podczas gdy rodzaj i ciężkość działań niepożądanych są podobne do tych u osób dorosłych (patrz tabela powyżej), częstość występowania wszystkich działań niepożądanych jest większa u dzieci i młodzieży, szczególnie w przypadku wymienionych poniżej:

- Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i zakażenia górnych dróg oddechowych, występują „bardzo często” (tj. $\geq 1/10$) u dzieci i „często” ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u osób dorosłych.
- Kaszel występuje „bardzo często” (tj. $\geq 1/10$) u dzieci i „bardzo rzadko” ($< 1/10\ 000$) u osób dorosłych.
- Wysypka występuje „często” ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u dzieci i „bardzo rzadko” ($< 1/10\ 000$) u osób dorosłych.
- Hiperkaliemia, hiponatremia i zaburzenia czynności wątroby występują „niezbyt często” ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u dzieci i „bardzo rzadko” ($< 1/10\ 000$) u osób dorosłych.
- Arytmia zatokowa, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka występują „często” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz ból gardła „bardzo często” (tj. $\geq 1/10$) u dzieci; ale nie są zgłaszane u osób dorosłych. Jednak są to przejściowe i powszechne choroby dziecięce.

Ogólny profil bezpieczeństwa kandesartanu cyleksetylu u dzieci i młodzieży nie różni się znacząco od profilu bezpieczeństwa u osób dorosłych.

Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych kandesartanu cyleksetylu, 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 cyleksetylu w dawkach do 32 mg (n=3 803) z placebo (n = 3 796), u 21,0% pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu i u 16,1% pacjentów otrzymujących placebo przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek. Te działania były częstsze u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów, którzy przyjmowali inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) spironolakton.

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

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa. Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

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 dorosłych pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

Postępowanie

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 na przykład izotoniczny roztwór soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. 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: C09CA06

Mechanizm działania

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia krwionośne i ma znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa także rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów docelowych. 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_1).

Działanie farmakodynamiczne

Kandesartan cyleksetylu jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany na drodze hydrolizy estru do postaci czynnej - kandesartanu. Kandesartan jest lekiem z grupy AIIIRA, działającym wybiórczo na receptory AT_1 , silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Kandesartan nie wykazuje aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny, która powoduje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny, nie nasila działania bradykininy oraz substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których porównywano kandesartan z inhibitorami ACE, wykazano, że częstość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów stosujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się ani nie blokuje innych receptorów hormonalnych czy kanałów jonowych, pełniących ważną rolę w regulacji krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT_1) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II 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 całkowitego obwodowego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Nie ma doniesień o poważnym lub nadmiernym obniżeniu ciśnienia po przyjęciu pierwszej dawki lub o „efekcie odbicia” po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki działanie hipotensyjne kandesartanu cyleksetylu pojawia się zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie tętnicze przy jakiegokolwiek dawce jest na ogół osiągane w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Wyniki metaanalizy wykazały, że średni dodatkowy efekt hipotensyjny po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę był niewielki. Biorąc pod uwagę jednak indywidualne różnice między poszczególnymi pacjentami, u niektórych z nich można oczekiwać, większego niż średni, dodatkowego efektu hipotensyjnego.

Stosowanie kandesartanu cyleksetylu raz na dobę zapewnia skuteczne i łagodne zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymujące się przez ponad 24 godziny, z niewielką różnicą między efektem maksymalnym i tuż przed podaniem kolejnej dawki leku. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach, z udziałem 1 268 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowe/rozkurczowe) tuż przed przyjęciem kolejnej

dawki leku wynosiło 13,1/10,5 mmHg, w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu 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 zmniejszeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Przy jednoczesnym stosowaniu kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu działanie hipotensyjne tych leków sumuje się. Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe było obserwowane również, gdy kandesartan cyleksetylu był podawany w połączeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) jest słabiej zaznaczone niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 5 165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (14,4/10,3 mmHg w porównaniu z 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym nie wpływa lub zwiększa współczynnik filtracji kłębuszkowej, 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 kandesartanem cyleksetylu zmniejszyło się wydalenie albumin z moczem (stosunek albuminy/kreatynina, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak jest danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

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 80 lat i starszych) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym obserwowanych średnio przez 3,7 roku, 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 stosujących kandesartan ciśnienie tętnicze zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego 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 zdarzeń na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej – 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

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

Skuteczność przeciwnadciśnieniowa kandesartanu u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 6 lat oraz od 6 do 17 lat była oceniana w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach wielośrodkowych, trwających 4 tygodnie.

Spośród dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, z których 74% miała chorobę nerek, 93 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej doustnie kandesartan cyleksetylu w postaci zawiesiny o stężeniu 0,05; 0,20 lub 0,40 mg/kg raz na dobę.

Podstawowa analiza obejmowała ocenę spadku ciśnienia skurczowego (ang. systolic blood pressure, SBP) w zależności od dawki. Skurczowe ciśnienie tętnicze SBP oraz ciśnienie rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure, DBP) uległy zmniejszeniu o od 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg w stosunku do wartości wyjściowych dla trzech dawek kandesartanu cyleksetylu. Jednak, ze względu na brak grupy placebo, rzeczywista wielkość wpływu na ciśnienie tętnicze pozostaje nieokreślona, co utrudnia jednoznaczną ocenę stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentów.

W badaniu, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 17 lat, 240 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo lub grup otrzymujących małe, średnie lub duże dawki kandesartanu cyleksetylu w stosunku 1: 2: 2: 2. Dzieci o masie ciała <50 kg otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawkach 2, 8 lub 16 mg raz na dobę. Dzieci o masie >50 kg otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawkach 4, 16 lub 32 mg raz na dobę.

Kandesartan we wszystkich dawkach łącznie obniżał ciśnienie skurczowe mierzone w pozycji siedzącej (ang. sitting systolic blood pressure, SiSBP) o 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) i ciśnienie rozkurczowe mierzone w pozycji siedzącej (ang. sitting diastolic blood pressure, SiSDP) ($P = 0,0029$) o 6,6 mmHg od wartości wyjściowych. W grupie placebo, także nastąpiło obniżenie SiSBP ($p = 0,0074$) o 3,7 mmHg oraz SiDBP ($p = 0,0992$) o 1,80 mmHg od wartości początkowej. Pomimo silnego efektu placebo, efekt dla każdej z ocenianych dawek kandesartanu (oraz wszystkich dawek łącznie) był istotnie lepszy od efektu placebo. Maksymalną odpowiedź w obniżaniu ciśnienia tętniczego u dzieci o masie ciała poniżej i powyżej 50 kg osiągnięto odpowiednio za pomocą dawek 8 mg i 16 mg, natomiast dla wyższych dawek obserwowano efekt plateau.

Spośród pacjentów włączonych do badania 47% stanowili pacjenci rasy czarnej i 29% - pacjenci płci żeńskiej; średnia wieku $\pm$ SD wynosiła 12,9 $\pm$ 2,6 lat. U dzieci w wieku od 6 do 17 lat zaobserwowano tendencję do mniejszego wpływu na ciśnienie tętnicze u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

Niewydolność serca

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

Ten program kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych badań obejmował pacjentów z niewydolnością serca w klasie od II do IV według klasyfikacji NYHA i składał się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative ($n = 2\,028$) z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami ACE z powodu ich nietolerancji (głównie z powodu kaszlu 72%), u których LVEF $\leq 40\%$; CHARM-Added ($n = 2\,548$) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami ACE, u których LVEF była $\leq 40\%$; CHARM-Preserved ($n = 3\,023$) z udziałem pacjentów, u których LVEF była $> 40\%$. Pacjenci z niewydolnością serca leczeni optymalnie w chwili rozpoczęcia badania byli randomizowani do grupy placebo lub grupy kandesartanu 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). Pacjenci byli obserwowani w okresie, którego mediana wynosiła 37,7

miesiący. Po 6 miesiącach leczenia, 63% pacjentów otrzymujących kandesartan cyleksetylu (89%), przyjmowało lek w docelowej dawce 32 mg raz na dobę.

W badaniu CHARM-Alternative, złożony punkt końcowy: umieralność z powodu chorób układu krążenia lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowały znacząco rzadziej po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo, współczynnik ryzyka (HR - ang. hazard ratio) 0,77, 95% CI: 0,67-0,89, $p < 0,001$). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) pacjentów z grupy stosującej kandesartan i 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) pacjentów w grupie placebo osiągnęło ten punkt końcowy, bezwzględna różnica wyniosła 7% (95% CI: 11,2-2,8). W badaniu tym jeden pacjent na czternastu leczonych kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy: ogólna umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, występowały znacząco rzadziej po zastosowaniu kandesartanu HR 0,80; (95% CI: 0,70-0,92, $p = 0,001$). 36,6% (95% CI: 33,7-39,7) pacjentów stosujących kadesartan i 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) pacjentów z grupy placebo osiągnęło ten punkt końcowy, bezwzględna różnica wyniosła 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). 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 złożony punkt końcowy: umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, występowały znacząco rzadziej po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo HR 0,85; (95% CI: 0,75-0,96, $p = 0,011$). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. 37,9% (95% CI: 35,2-40,6) pacjentów stosujących kadesartan i 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) pacjentów z grupy placebo osiągnęło ten punkt końcowy, bezwzględna różnica wyniosła 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). W badaniu tym jeden pacjent na dwudziestu trzech leczonych kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy: całkowita umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, występowały znacząco rzadziej podczas stosowania kandesartanu HR 0,87; (95% CI: 0,78-0,98, $p = 0,021$). 42,2% (95% CI: 39,5-45,0) pacjentów stosujących kadesartan i 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) pacjentów z grupy placebo osiągnęło ten punkt końcowy, bezwzględna różnica wyniosła 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). 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 ($p = 0,020$).

W badaniu CHARM-Preserved złożony punkt końcowy: umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, nie różniły się statystycznie HR 0,89; (95% CI: 0,77-1,03, $p = 0,118$).

Ogólna umieralność nie była statystycznie mniejsza w żadnym z poszczególnych badań CHARM analizowanych oddzielnie. 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 nie zależał od wieku, płci i innych stosowanych jednocześnie leków. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów stosujących jednocześnie beta-blokery i inhibitory ACE. Skuteczność kandesartanu stwierdzono niezależnie od tego, czy pacjenci stosowali inhibitory ACE w dawkach docelowych rekomendowanych przez zalecenia terapeutyczne, czy też nie.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetylu po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej – kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego doustnie w postaci roztworu kandesartanu cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność kandesartanu po podaniu doustnym w postaci tabletki wynosi około 34%, w porównaniu z roztworem, z bardzo małą zmiennością. Szacowana bezwzględna biodostępność kandesartanu po podaniu w postaci tabletki wynosi 14%. Średnie szczytowe stężenie kandesartanu w surowicy ($C_{\max}$) występuje po 3-4 godzinach od przyjęcia tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależnych od płci różnic w farmakokinetyce 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%). Względna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

Metabolizm i eliminacja

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią. Tylko niewielka część jest eliminowana poprzez metabolizm w wątrobie (CYP2C9). Dostępne dane z badań dotyczących interakcji wykazały brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, *in vivo* nie powinny wystąpić interakcje z lekami, których metabolizm jest zależny od izoenzymów cytochromu P450 : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Ostateczny okres półtrwania kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po podaniu wielokrotnym.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, przy klirensie nerkowym wynoszącym około 0,19 ml/min/kg. 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 wydalone z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieaktywnych metabolitów, podczas gdy w kale 56% dawki jest w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieaktywnych metabolitów.

Właściwości farmakokinetyczne u szczególnych grup pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) wartości parametrów $C_{\max}$ i AUC dla kandesartanu zwiększają się odpowiednio o około 50% i 80% w porównaniu z pacjentami młodszymi. Jednakże działanie obniżające ciśnienie tętnicze oraz częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu kandesartanu cyleksetylu są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, wartości parametrów $C_{\max}$ i AUC dla kandesartanu zwiększają się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o około 50% i 70%, natomiast $t_{1/2}$ nie zmienia się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Zmiany tych parametrów u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosiły odpowiednio 50% i 110%. Ostateczny okres półtrwania kandesartanu był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wartość AUC dla kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były podobne.

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

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach farmakokinetycznych, w których brały udział dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 6 lat oraz od 6 do 17 lat, oceniano właściwości farmakokinetyczne kandesartanu dla dwóch pojedynczych dawek.

W badaniu, do którego włączono dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, 10 dzieci o masie ciała od 10 do 25 kg otrzymywała pojedynczą dawkę 0,2 mg/kg w postaci zawiesiny doustnej. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy $C_{\max}$ i AUC a wiekiem lub masą ciała.

Ze względu na to, że dane na temat klirensu nie zostały zgromadzone, możliwość korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekem w tej populacji nie jest znana.

W badaniu, do którego włączono dzieci w wieku od 6 do 17 lat, 22 dzieci otrzymało pojedynczą dawkę 16 mg w postaci tabletki. Nie zaobserwowano współzależności pomiędzy $C_{\max}$ i AUC a wiekiem. Jednak masa ciała wydaje się znacząco powiązana z $C_{\max}$ ($p=0,012$) oraz AUC ($p=0,011$). Ze względu na to, że dane na temat klirensu nie zostały zgromadzone, możliwość korelacji pomiędzy klirensem a masą ciała/wiekem w tej populacji nie jest znana.

U dzieci powyżej 6 lat ekspozycja na lek po podaniu takiej samej dawki jest podobna jak u dorosłych.

Farmakokinetyka kandesartanu cyleksetylu nie została zbadana u dzieci poniżej 1 roku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania produktu w dawkach leczniczych. W przedklinicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa, kandesartan stosowany w dużych dawkach wykazywał wpływ na nerki oraz parametry krwinek czerwonych u myszy, szczurów, psów i małp. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (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) mógł być wtórny i wynikał z obniżenia ciśnienia tętniczego, prowadzącego do zaburzeń przepływu nerkowego. Ponadto kandesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Zmiany te uznano za wynik aktywności farmakologicznej kandesartanu. Nie wydaje się, aby rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego u ludzi stosujących kandesartan w dawkach terapeutycznych miał jakiegokolwiek znaczenie kliniczne..

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. Nie stwierdzono działania rakotwórczego.

W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na nowonarodzonych i młodych szczurach z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, kandesartan powodował zmniejszenie masy ciała i masy serca. Tak jak w przypadku dorosłych zwierząt, działania te uważane są za wynik działania farmakologicznego kandesartanu. W najmniejszej dawce 10 mg/kg ekspozycja na kandesartan była pomiędzy 12 a 78 razy większa od poziomów ustalonych u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 0,2 mg/kg oraz od 7 do 54 razy większa niż ta ustalona u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, które otrzymywały kandesartan cyleksetylu w dawce 16 mg. Ponieważ w tych badaniach nie określono stężenia przy którym nie zaobserwowano działania na masę serca, margines bezpieczeństwa dla tego działania oraz znaczenie kliniczne tej obserwacji nie są znane.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa kluczową rolę w rozwoju nerek w okresie płodowym. Wykazano że blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron prowadzi do zaburzeń w rozwoju nerek u bardzo młodych myszy. Podawanie leków bezpośrednio działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może zaburzać prawidłowy rozwój nerek. Dlatego też, dzieci w wieku poniżej 1 roku nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Carzap (patrz punkt 4.3).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Magnezu stearynian (E 572)
Trietylu cytrynian (E 1505)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia nr: 19636 (Carzap, 8 mg), 19637 (Carzap, 16 mg), 19638 (Carzap, 32 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 styczeń 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017

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

06/2025