

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

1. IME ZDRAVILA

Candecor 4 mg tablete
Candecor 8 mg tablete
Candecor 16 mg tablete
Candecor 32 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 4 mg cileksetilkandesartanata.
Ena tableta vsebuje 8 mg cileksetilkandesartanata.
Ena tableta vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata.
Ena tableta vsebuje 32 mg cileksetilkandesartanata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

| | 4 mg tablete | 8 mg tablete | 16 mg tablete | 32 mg tablete |
|---------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| laktoza | 88,73 mg | 84,93 mg | 77,33 mg | 154,66 mg |

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

4 mg: okrogle, bele, rahlo izbočene tablete, s premerom 7 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in s prirezanimi robovi.
8 mg: okrogle, rahlo roza, rahlo izbočene tablete, s premerom 7 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in s prirezanimi robovi.
16 mg: okrogle, rahlo roza, rahlo izbočene tablete, s premerom 7 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in s prirezanimi robovi.
32 mg: okrogle, rahlo roza, rahlo izbočene tablete s premerom 9 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in s prirezanimi robovi.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Candecor je indicirano za:

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.
- Zdravljenje hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do < 18 let.
- Zdravljenje odraslih bolnikov s srčnim popuščanjem in okvarjeno sistolično funkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata $\leq 40\%$), ki ne prenesejo zaviralcev ACE, ali kot dodatek zdravljenju z zaviralcem ACE pri bolnikih, ki imajo kljub optimalnemu zdravljenju simptomatsko srčno popuščanje, če ne prenesejo antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1).

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje pri hipertenziji

Priporočljiv začetni odmerek in običajni vzdrževalni odmerek zdravila Candecor sta 8 mg enkrat na dan. Večji del antihipertenzivnega učinka dosežemo v 4 tednih. Pri nekaterih bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega, lahko odmerek povečamo na 16 mg enkrat na dan oz. na največ 32 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba prilagoditi glede na doseženo zmanjšanje krvnega tlaka. Zdravilo Candecor se lahko uporablja tudi z drugimi antihipertenzivi (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). Dokazano je, da ima dodatek hidroklorotiazida aditiven antihipertenzivni učinek z različnimi odmerki zdravila Candecor.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih začetno prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav hipotenzije, kot so bolniki z možnim zmanjšanjem volumna, lahko razmislimo o začetnem odmerku 4 mg (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Začetni odmerek pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki na hemodializi, je 4 mg. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv. Izkušnje z uporabo zdravila pri bolnikih z zelo hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo ($Cl_{\text{kreatinina}} < 15 \text{ ml/min}$) so omejene (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je priporočljiv začetni odmerek 4 mg enkrat na dan. Odmerek lahko prilagodimo glede na odziv. Zdravilo Candecor je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali holestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Bolniki črne rase

Antihipertenzivni učinek kandesartana je manjši pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Zato je lahko za nadzor krvnega tlaka pri bolnikih črne rase pogosteje potrebno povečanje odmerka zdravila Candecor in sočasno uporabljenih drugih zdravil kot pri bolnikih drugih ras (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki, stari od 6 do <18 let:

Priporočeni začetni odmerek je 4 mg enkrat na dan.

- Za bolnike s telesno maso $< 50 \text{ kg}$: Bolnikom, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega, je odmerek mogoče povečati do največ 8 mg enkrat na dan.
- Za bolnike s telesno maso $\geq 50 \text{ kg}$: Bolnikom, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega, je odmerek mogoče povečati do 8 mg enkrat na dan in nato do 16 mg enkrat na dan, če je potrebno (glejte poglavje 5.1).

Odmerki nad 32 mg pri pediatričnih bolnikih niso raziskani.

Večina antihipertenzivnega učinka je doseženega v 4 tednih.

Pri otrocih z možno hipovolemijo (npr. bolniki, zdravljeni z diuretiki, zlasti takšni z okvarjenim delovanjem ledvic) je treba zdravljenje z zdravilom Candecor uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorstvom in razmisliti je potrebno o manjšem začetnem odmerku, kot je zgoraj navedeni splošni začetni odmerek (glejte poglavje 4.4).

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Zdravilo Candecor ni raziskano pri otrocih s hitrostjo glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki črne rase

Antihipertenzivni učinek kandesartana je pri bolnikih črne rase manj izražen kot pri bolnikih drugih ras (glejte poglavje 5.1).

Otroci stari manj kot 1 leto do < 6 let

- Varnost in učinkovitost pri otrocih, starih od 1 do < 6 let, nista bili dokazani. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.1, a priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.
- Zdravilo Candecor je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 1 leta (glejte poglavje 4.3).

Odmerjanje pri srčnem popuščanju

Običajni priporočeni začetni odmerek zdravila Candecor je 4 mg enkrat na dan. Povečevanje odmerka do ciljnega odmerka 32 mg enkrat na dan (največji odmerek) ali do največjega odmerka, ki ga bolniki še dobro prenašajo, poteka tako, da odmerek podvojimo v časovnih presledkih vsaj 2 tednov (glejte poglavje 4.4). Ocena stanja bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno zajemati vrednotenje delovanja ledvic, vključno s spremljanjem serumske koncentracije kreatinina in kalija. Zdravilo Candecor se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje, vključno z zaviralci ACE, antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in digitalisom ali kombinacijo teh zdravil. Zdravilo Candecor se lahko uporablja hkrati z zaviralcem ACE pri bolnikih, ki imajo simptomatsko srčno popuščanje kljub optimalnemu standardnemu zdravljenju srčnega popuščanja, če ne prenesejo antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev. Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki varčuje s kalijem, in zdravila Candecor ni priporočljiva in pride v poštev le po natančni oceni možnih koristi in tveganj (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih ali bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, okvaro ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Candecor pri otrocih (od rojstva do 18 let) za zdravljenje srčnega popuščanja nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Candecor se jemlje enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Huda okvara jeter in/ali holestaza.

Otroci do 1 leta starosti (glejte poglavje 5.3).

Sočasna uporaba zdravila Candecor in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara ledvic

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko pričakujemo spremembe ledvične funkcije pri občutljivih bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Candecor.

Pri uporabi zdravila Candecor pri bolnikih s hipertenzijo in z okvaro ledvic priporočamo periodično spremljanje serumskih koncentracij kalija in kreatinina. Pri bolnikih z zelo hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo ($Cl_{\text{kreatinina}} < 15 \text{ ml/min}$) so izkušnje omejene. Pri teh bolnikih je treba odmerke zdravila Candecor prilagajati previdno, ob natančnem spremljanju krvnega tlaka.

Ocena stanja bolnikov s srčnim popuščanjem mora vključevati periodično vrednotenje delovanja ledvic, zlasti pri starejših bolnikih (75 let ali več) ter pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Med titracijo odmerka zdravila Candecor priporočamo spremljanje serumske koncentracije kreatinina in kalija. Klinična preskušanja srčnega popuščanja niso vključevala bolnikov s serumskimi koncentracijami kreatinina $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, vključno z bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Candecor ni raziskano pri otrocih s hitrostjo glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Tveganje za neželene učinke, zlasti za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), se lahko poveča, če je zdravilo Candecor uporabljeno v kombinaciji z zaviralcem ACE. Prav tako ni priporočljiva tritirna kombinacija zaviralca ACE, antagonist mineralokortikoidnih receptorjev in kandesartana. Uporaba teh kombinacij mora potekati pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hemodializa

Med dializo je lahko krvni tlak še posebej občutljiv za blokado receptorjev AT_1 , kar je posledica zmanjšane volumna plazme in aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Zato je treba pri bolnikih na hemodializi odmerke zdravila Candecor prilagajati previdno, ob natančnem spremljanju krvnega tlaka.

Stenoza ledvične arterije

Zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, vključno z antagonistih angiotenzina II, lahko pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice povečajo vrednost sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Presaditev ledvic

Ni izkušenj z zdravljenjem z zdravilom Candecor pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Hipotenzija

Pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem z zdravilom Candecor se lahko pojavi hipotenzija. Pojavi se lahko tudi pri hipertenzivnih bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, na primer pri tistih, ki prejemajo velike odmerke diuretikov. Na začetku zdravljenja je potrebna previdnost, treba pa je tudi poskušati uravnati hipovolemijo.

Pri otrocih z možno hipovolemijo (npr. bolniki, zdravljeni z diuretiki, zlasti takšni z okvarjenim delovanjem ledvic) je treba zdravljenje z zdravilom Candecor uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom in razmisliti o manjšem začetnem odmerku (glejte poglavje 4.2).

Anestezija in kirurški poseg

Zaradi blokade renin-angiotenzinskega sistema se lahko pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti angiotenzina II, med anestezijo in kirurškim posegom pojavi hipotenzija. V zelo redkih primerih je hipotenzija lahko huda in zahteva uporabo intravenskih tekočin in/ali vazopresorjev.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke (obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)

Kot velja za uporabo drugih vazodilatatorjev, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s hemodinamsko pomembno stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Zato pri njih uporabe zdravila Candecor ne priporočamo.

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba zdravila Candecor z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. s heparinom, kotrimoksazolom, znanim tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu pri bolnikih s hipertenzijo. Po potrebi je treba spremljati koncentracijo kalija.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki jemljejo zdravilo Candecor, se lahko pojavi hiperkaliemija, zato je priporočljivo periodično spremljanje serumske koncentracije kalija. Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki varčuje s kalijem (npr. spironolaktona), in zdravila Candecor ni priporočljiva in pride v poštev šele po natančni oceni možnih koristi in tveganj.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pri bolnicah po menarhi je treba redno oceniti možnost nosečnosti. Dati je potrebno ustrezne informacije in/ali ukrepati, da bi preprečili tveganje za izpostavljenost med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Splošno

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovnim ledvičnim obolenjem, vključno s stenozo ledvične arterije), je bilo zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno odpovedjo ledvic. Možnost podobnih učinkov ni izključena tudi pri antagonistih angiotenzina II. Kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemičnim cerebrovaskularnim obolenjem povzročilo miokardni infarkt ali možgansko kap.

Antihipertenzivni učinek kandesartana lahko povečajo druga zdravila, ki znižujejo krvni tlak, bodisi da so predpisana za zniževanje krvnega tlaka ali za druge indikacije.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih farmakokinetičnih raziskavah so preučevali hidroklorotiazid, varfarin, digoksin, peroralne kontraceptive (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin in enalapril. Niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij s temi zdravili.

Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil (npr. heparina) lahko povzroči povečanje serumske koncentracije kalija. Po potrebi je treba spremljati koncentracijo kalija (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in toksičnih učinkih. Podoben učinek se lahko pojavi tudi pri uporabi antagonistov angiotenzina II. Sočasna uporaba kandesartana in litija ni priporočljiva. Če se izkaže, da je ta kombinacija potrebna, je priporočljivo spremljanje serumskih vrednosti litija.

Sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil (selektivnih zaviralcev COX-2, acetilsalicilne kisline (> 3 g/dan) in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Tako kot pri zaviralcih ACE lahko sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in NSAID poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z morebitno akutno odpovedjo ledvic, lahko pa tudi poveča koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno predvsem pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, po uvedbi sočasnega zdravljenja ter občasno med njim pa je treba razmisliti tudi o spremljanju delovanja ledvic.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

(RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki glede tveganja za teratogenost pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, še niso dokončni, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker o uporabi zdravila Candecor med dojenjem ni nobenih podatkov, njegove uporabe v tem času ne priporočamo. Med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali nedonošenčkov, moramo dajati prednost alternativnim zdravljenjem z bolj uveljavljenimi varnostnimi profili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da se med zdravljenjem z zdravilom Candecor lahko občasnoma pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Zdravljenje hipertenzije

V nadzorovanih kliničnih študijah so bili neželeni učinki blagi in prehodni. Skupna pojavnost neželenih dogodkov ni bila povezana z odmerkom ali s starostjo. Delež bolnikov, ki so prenehali zdravljenje zaradi neželenih dogodkov, je bil podoben pri cileksetilkandesartanatu (3,1 %) in placebo (3,2 %).

V skupni analizi podatkov iz kliničnih preskušanj pri hipertenzivnih bolnikih so bili neželeni učinki

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

cileksetilkandesartanata opredeljeni na osnovi pojavnosti neželenih dogodkov pri cileksetilkandesartanatu, ki najmanj za 1 % presega pojavnost neželenih dogodkov pri placebo. Po tej opredelitvi so bili najpogostejši neželeni učinki omotica/vrtoglavica, glavobol in okužba dihal.

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja zdravila.

Neželeni učinki so v tem poglavju razvrščeni po naslednjih pogostnostih:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinek |
|---|-------------------|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni | pogosti | okužba dihal |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo redki | levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza |
| Presnovne in prehranske motnje | zelo redki | hiperkaliemija, hiponatriemija |
| Bolezni živčevja | pogosti | omotica/vrtoglavica, glavobol |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | zelo redki | kašelj |
| Bolezni prebavil | zelo redki | navzea |
| | neznana pogostost | driska |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | zelo redki | povišane vrednosti jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis |
| Bolezni kože in podkožja | zelo redki | angioedem, izpuščaj, urtikarija, pruritus |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | zelo redki | bolečine v hrbtu, artralgiya, mialgiya |
| Bolezni sečil | zelo redki | okvara ledvic, vključno z odpovedjo ledvic pri občutljivih bolnikih (glejte poglavje 4.4) |

Laboratorijske preiskave

Na splošno cileksetilkandesartan ni imel klinično pomembnega vpliva na rutinske laboratorijske vrednosti. Kot pri drugih zaviralcih renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema so opazili majhno znižanje koncentracije hemoglobina. Pri bolnikih, ki prejemajo cileksetilkandesartan, rutinsko spremljanje laboratorijskih spremenljivk običajno ni potrebno. Vendar pa je pri bolnikih z okvaro ledvic priporočljivo periodično spremljanje koncentracije kalija in kreatinina v serumu.

Pediatrična populacija

Varnost cileksetilkandesartanata so pri 255 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do < 18 let, spremljali med 4-tedensko študijo klinične učinkovitosti in med 1-letno odprto študijo (glejte poglavje 5.1). Pogostnost neželenih učinkov pri otrocih je v skoraj vseh organskih sistemih v razponu pogosti/občasni. Narava in resnost neželenih učinkov sta podobni kot pri odraslih (glejte preglednico zgoraj), pogostnost vseh neželenih učinkov pa je pri otrocih in mladostnikih večja, zlasti:

- glavobol, omotica in okužba zgornjih dihal so pri otrocih "zelo pogosti" (tj. $\geq 1/10$), pri odraslih pa "pogosti" ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

- kašelj je pri otrocih "zelo pogost" (tj. $\geq 1/10$), pri odraslih pa "zelo redek" ($< 1/10\ 000$)
- izpuščaj je pri otrocih "pogost" (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$), pri odraslih pa "zelo redek" ($< 1/10\ 000$)
- hiperkaliemija, hiponatriemija in nenormalno delovanje jeter so pri otrocih "občasni" ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), pri odraslih pa "zelo redki" ($< 1/10\ 000$)
- sinusna aritmija, nazofaringitis, pireksija so pri otrocih "pogosti" (tj. $> 1/100$ do $< 1/10$), pri odraslih pa ni bila opisana. Nazofaringealna bolečina je pri otrocih "pogosta" (tj. $> 1/100$ do $< 1/10$), pri odraslih pa ni bila opisana. Vendar so to v otroštvu prehodne in zelo razširjene motnje.

V celoti se varnostne značilnosti cileksetilkandesartanata pri pediatričnih bolnikih ne razlikujejo bistveno od varnostnih značilnosti pri odraslih.

Zdravljenje srčnega popuščanja

Profil neželenih učinkov cileksetilkandesartanata pri odraslih bolnikih s srčnim popuščanjem je bil v skladu s farmakološkim delovanjem učinkovine in zdravstvenim stanjem bolnikov. V kliničnem programu CHARM, kjer so primerjali cileksetilkandesartanat v odmerkih do 32 mg (n = 3.803) s placebom (n = 3.796), je zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo 21,0 % bolnikov, ki so prejeli cileksetilkandesartanat, in 16,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili hiperkaliemija, hipotenzija in okvara ledvic. Ti dogodki so bili pogostejši pri bolnikih, starejših od 70 let, bolnikih s sladkorno boleznijo diabetikih in osebah, ki so prejemale druga zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, zlasti zaviralce ACE in/ali spironolakton.

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja zdravila.

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinek |
|---|-------------------|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo redki | levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza |
| Presnovne in prehranske motnje | pogosti | hiperkaliemija |
| | zelo redki | hiponatriemija |
| Žilne bolezni | pogosti | hipotenzija |
| Bolezni živčevja | pogosti | omotica, glavobol |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | zelo redki | kašelj |
| Bolezni prebavil | zelo redki | navzea |
| | neznana pogostost | driska |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | zelo redki | povišane vrednosti jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis |
| Bolezni kože in podkožja | zelo redki | angioedem, izpuščaj, urtikarija, pruritus |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | zelo redki | bolečine v hrbtu, artralgiya, mialgiya |
| Bolezni sečil | pogosti | okvara ledvic, vključno z odpovedjo ledvic pri občutljivih bolnikih (glejte poglavje 4.4) |

Laboratorijske ugotovitve

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Candecor zaradi srčnega popuščanja, sta hiperkaliemija in okvara

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

ledvic pogosti. Priporočljivo je periodično spremljanje serumskih koncentracij kreatinina in kalija (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na osnovi farmakoloških podatkov sta glavna znaka prevelikega odmerka verjetno simptomatska hipotenzija in omotica. V posameznih poročilih o primerih prevelikega odmerjanja (do 672 mg cileksetilkandesartanata) je potekalo bolnikovo okrevanje brez posebnosti.

Zdravljenje

Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljati vitalne znake. Bolnika je treba namestiti v ležeči položaj in mu dvigniti noge. Če to ne zadošča, je treba zvečati volumen plazme z infuzijo, npr. izotonične raztopine soli. Če zgoraj naštetih ukrepov ne zadošča, lahko dajemo simpatikomimetike.

Kandesartan se s hemodializo ne izloči iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA06.

Mehanizem delovanja

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Pomembno vlogo ima v patofiziologiji hipertenzije, srčnega popuščanja in drugih kardiovaskularnih bolezni.

Vključen je tudi v patogenezo končne hipertrofije in poškodbe organov. Glavni fiziološki učinki angiotenzina II, kot so vazokonstrikcija, stimulacija izločanja aldosterona, uravnavanje homeostaze soli in vode ter stimulacija rasti celic, potekajo prek receptorja tipa 1 (AT₁).

Farmakodinamični učinki

Cileksetilkandesartanat je predzdravilo, primerno za peroralno uporabo. Hitro se pretvori v aktivno učinkovino, kandesartan, s hidrolizo estra med absorpcijo iz gastrointestinalnega trakta. Kandesartan je antagonist angiotenzina II, selektiven za receptorje AT₁, na katere se močno veže in počasi disociira z njih. Nima agonističnega delovanja.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Kandesartan ne zavira ACE, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje p bradikinin. Nima vpliva na ACE in ne povečuje učinkov bradikinina ali substance P. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih so kandesartan primerjali z zaviralci ACE, je bila pojavnost kašlja manjša pri bolnikih, ki so prejeli cileksetilkandesartan. Kandesartan se ne veže na oz. ne blokira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalov, znanih po svojem pomenu za kardiovaskularno regulacijo. Antagonistično delovanje na receptorje angiotenzina II (AT₁) povzroča od odmerka odvisno povečanje plazemske koncentracije renina, koncentracije angiotenzina I in angiotenzina II ter zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona.

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo kandesartan povzroči dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka, ki je odvisno od odmerka. Antihipertenzivno delovanje je posledica zmanjšanja sistemskega perifernega upora brez refleksnega zvečanja srčne frekvence. Nič ne kaže na to, da bi prišlo do resne ali izrazite hipotenzije po prvem odmerku ali do povratnega učinka po prenehanju zdravljenja.

Po zaužitju enkratnega odmerka cileksetilkandesartanata se antihipertenzivni učinek ponavadi pojavi v dveh urah. Pri neprekinjenem zdravljenju s katerikoli odmerkom se največje znižanje krvnega tlaka običajno doseže v štirih tednih, nato pa se doseženo vrednost med dolgotrajnim zdravljenjem vzdržuje. Glede na rezultate meta-analize je bil povprečen dodatni učinek povečanja odmerka s 16 mg na 32 mg enkrat na dan majhen. Ob upoštevanju razlik med posameznimi bolniki, je pri nekaterih bolnikih mogoče pričakovati več kot povprečni učinek. Cileksetilkandesartan, uporabljen enkrat na dan, zagotavlja učinkovito in enakomerno 24-urno znižanje krvnega tlaka z majhno razliko med največjimi in najmanjšimi učinki med dvema odmerkoma. Antihipertenzivni učinek in prenašanje kandesartana in losartana so primerjali v dveh naključnih, dvojno slepih študijah pri skupno 1.268 bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo. Znižanje krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega), ko so bile koncentracije zdravila v telesu najnižje, je znašalo 13,1/10,5 mmHg pri cileksetilkandesartanatu 32 mg enkrat na dan in 10,0/8,7 mmHg pri kalijevelem losartanatu 100 mg enkrat na dan (razlika pri znižanju krvnega tlaka je bila 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Če jemljemo cileksetilkandesartan skupaj s hidroklorotiazidom, je znižanje krvnega tlaka aditivno. Večji antihipertenzivni učinek so opazili tudi pri kombinaciji cileksetilkandesartanata z amlodipinom ali s felodipinom.

Zdravila, ki zavirajo renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, imajo manj izrazit antihipertenzivni učinek pri bolnikih črne rase (običajno je to populacija z nizko koncentracijo renina) kot pri bolnikih drugih ras. To velja tudi za zdravilo kandesartan. V odprtem kliničnem preskušanju pri 5.156 bolnikih z diastolično hipertenzijo je bilo znižanje krvnega tlaka med zdravljenjem s kandesartanom pri bolnikih črne rase značilno manjše kot pri bolnikih drugih ras (14,4/10,3 mmHg proti 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan poveča pretok krvi skozi ledvice in ne vpliva na hitrost glomerularne filtracije ali pa jo poveča, medtem ko sta ledvični žilni upor in filtracijska frakcija zmanjšana. V 3-mesečni klinični študiji pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo je pri antihipertenzivnem zdravljenju s cileksetilkandesartanatom prišlo do zmanjšanja izločanja albumina z urinom (razmerje albumin/kreatinin, srednja vrednost 30 %, 95 % interval zaupanja 15–42 %). Zaenkrat ni podatkov o učinku kandesartana na napredovanje diabetične nefropatije.

Učinke cileksetilkandesartanata v odmerkih 8–16 mg (povprečni odmerek 12 mg) enkrat na dan na kardiovaskularno obolevnost in umrljivost so ocenjevali v naključnem kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 4.937 starejših bolnikov (v starosti 70–89 let; 21 % starih 80 let ali več) z blago do zmerno hipertenzijo, ki so jih v povprečju spremljali 3,7 leta (Study on Cognition and Prognosis in

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

the Elderly). Bolniki so prejeli cileksetilkandesartan ali placebo, ki so ju po potrebi kombinirali z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Krvni tlak se je v skupini, ki je prejela kandesartan, znižal s 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolni skupini pa s 167/90 na 149/82 mmHg. V glavnem opazovanem dogodku, tj. resnih kardiovaskularnih dogodkih (kardiovaskularna umrljivost, možganska kap in miokardni infarkt, ki se ne končata s smrtjo), ni bilo statistično pomembne razlike. V skupini bolnikov, ki so prejeli kandesartan, je bilo 26,7 dogodka, preračunano na 1.000 bolnikovih let, v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je bilo 30,0 dogodkov, preračunano na 1.000 bolnikovih let (relativno tveganje 0,89, 95 % interval zaupanja 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

Pediatrična populacija - hipertenzija

Antihipertenzivne učinke kandesartana so ocenili pri hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do < 6 let in od 6 do < 17 let v dveh randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih 4-tedenskih študijah razpona odmerkov.

Med otroki v starosti od 1 do < 6 let je bilo 93 bolnikov (74 % od teh je imelo bolezen ledvic) randomiziranih na prejetje peroralnega odmerka suspenzije cileksetilkandesartana 0,05; 0,20 ali 0,40 mg/kg enkrat na dan. Primarna metoda analize je bila analiza naklona spremembe sistoličnega krvnega tlaka (SKT) kot funkcije odmerka. V razponu treh odmerkov cileksetilkandesartana sta se SKT in diastolični krvni tlak (DKT), v primerjavi z izhodiščem, znižala za 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg. Ker pa ni bilo skupine s placebom, ostaja dejanska velikost učinka na krvni tlak negotova in dokončno ovrednotenje razmerja med koristjo in tveganjem je v tej starostni skupini zato težavno.

Med otroki v starosti od 6 do < 17 let je bilo 240 bolnikov randomiziranih na prejetje bodisi placeba bodisi nizkih, srednjih ali visokih odmerkov cileksetilkandesartana v razmerju 1:2: 2: 2. Za otroke s telesno maso < 50 kg so bili odmerki cileksetilkandesartana 2, 8 ali 16 mg enkrat na dan. Za otroke s telesno maso > 50 kg so bili odmerki cileksetilkandesartana 4, 16 ali 32 mg enkrat na dan. Kandesartan je v kumulativnih odmerkih znižal SiSKT za 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) in SiDKT za 6,6 mmHg ($p = 0,0029$) v primerjavi z izhodiščem. V skupini s placebom je bilo prav tako ugotovljeno znižanje, in sicer za 3,7 mmHg SiSKT ($p = 0,0074$) in SiDKT za 1,80 mmHg ($p = 0,0992$) v primerjavi z izhodiščem. Kljub velikemu učinku placeba so bili vsi posamezni odmerki kandesartana (in vsi odmerki kumulativno) značilno boljši od placeba. Največji odziv, kar zadeva znižanje krvnega tlaka, je bil, pri otrocih s telesno maso manj kot 50 kg, dosežen z odmerkom 8 mg in pri otrocih s telesno maso nad 50 kg z odmerkom 16 mg; učinek je po tej točki dosegel plato.

Med zajetimi bolniki je bilo 47 % bolnikov črne rase in 29 % žensk; povprečna starost +/- std. odklon je bila 12,9 +/- 2,6 leta. Pri otrocih starih od 6 do < 17 let je pri bolnikih črne rase prišlo do manjšega vpliva na krvni tlak kot pri bolnikih drugi ras.

Srčno popuščanje

V programu Kandesartan pri srčnem popuščanju – ocena zmanjšanja smrtnosti in obolevnosti (CHARM – Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) so pokazali, da zdravljenje s cileksetilkandesartanom zmanjša smrtnost in hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja ter izboljša simptome pri bolnikih s sistolično disfunkcijo levega prekata.

Ta s placebom nadzorovani, dvojno slepi študijski program pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, ki jih lahko uvrstimo v II. do IV. funkcionalni razred po NYHA, je bil sestavljen iz treh ločenih študij: CHARM-Alternative ($n = 2.028$) pri bolnikih z LVEF ≤ 40 %, ki se ne zdravijo z zaviralci ACE, ker jih slabo prenašajo (v glavnem zaradi kašlja, 72 %), CHARM-Added ($n = 2.548$) pri bolnikih z LVEF ≤ 40 %, ki se zdravijo z zaviralci ACE, ter CHARM-Preserved ($n = 3.023$) pri bolnikih z LVEF > 40 %. Bolnike, pri katerih je bilo zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja na začetku optimalno, so naključno razporedili v skupino, ki je prejela placebo, ali skupino, ki je prejela cileksetilkandesartan (titrirano od 4 mg ali 8 mg enkrat na dan do 32 mg enkrat na dan ali do največjega odmerka, ki ga je bolnik še dobro prenašal; srednji odmerek je bil 24 mg); mediani čas

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

spremljanja bolnikov je bil 37,7 meseca. Po 6 mesecih zdravljenja je 63 % bolnikov, ki so še vedno jemali cileksetilkandesartanat (89 %), doseglo ciljni odmerek 32 mg.

V študiji CHARM-Alternative je bil sestavljen opazovani dogodek – kardiovaskularna smrtnost ali prva hospitalizacija zaradi kroničnega srčnega popuščanja (CHF) – značilno manjši v skupini, ki je prejela kandesartan, kot v skupini, ki je prejela placebo (razmerje tveganja (HR) 0,77, 95 % IZ 0,67–0,89, $p < 0,001$), kar ustreza relativnemu zmanjšanju tveganja za 23 %. Ta opazovani dogodek se je pojavil pri 33,0 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95 % IZ: 30,1–36,0), in pri 40,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95 % IZ: 37,0–43,1); absolutna razlika je bila 7,0 % (95 % IZ: 11,2–2,8). Za preprečitev smrti zaradi kardiovaskularnega dogodka ali hospitalizacije zaradi zdravljenja srčnega popuščanja pri enem bolniku je bilo med študijo treba zdraviti 14 bolnikov. Sestavljen opazovani dogodek – smrtnost zaradi vseh vzrokov ali prva hospitalizacija zaradi CHF – je bil prav tako značilno manjši v skupini, ki je prejela kandesartan (HR 0,80, 95 % IZ 0,70–0,92, $p = 0,001$). Ta opazovani dogodek se je pojavil pri 36,6 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95 % IZ: 33,7–39,7), in pri 42,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95 % IZ: 39,6–45,8); absolutna razlika je bila 6,0 % (95 % IZ: 10,3–1,8). Tako komponenta smrtnosti kot tudi komponenta obolevnosti (hospitalizacija zaradi CHF) teh sestavljenih opazovanih dogodkov sta prispevali k ugodnim učinkom kandesartana. Pri zdravljenju s cileksetilkandesartanom je prišlo do izboljšanja funkcionalnega razreda po NYHA ($p = 0,008$).

V študiji CHARM-Added je bil sestavljen opazovani dogodek – kardiovaskularna smrtnost ali prva hospitalizacija zaradi CHF – značilno manjši v skupini, ki je prejela kandesartan, kot v skupini, ki je prejela placebo (HR 0,85, 95 % IZ 0,75–0,96, $p = 0,011$), kar ustreza relativnemu zmanjšanju tveganja za 15 %. Ta opazovani dogodek se je pojavil pri 37,9 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95 % IZ: 35,2–40,6), in pri 42,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95 % IZ: 39,6–45,1); absolutna razlika je bila 4,4 % (95 % IZ: 8,2–0,6). Za preprečitev smrti zaradi kardiovaskularnega dogodka ali hospitalizacije zaradi zdravljenja srčnega popuščanja pri enem bolniku je bilo med študijo treba zdraviti 23 bolnikov. Sestavljen opazovani dogodek – smrtnost zaradi vseh vzrokov ali prva hospitalizacija zaradi CHF – je bil prav tako značilno manjši v skupini, ki je prejela kandesartan (HR 0,87, 95 % IZ 0,78–0,98, $p = 0,021$). Ta opazovani dogodek se je pojavil pri 42,2 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95 % IZ: 39,5–45,0), in pri 46,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95 % IZ: 43,4–48,9); absolutna razlika je bila 3,9 % (95 % IZ: 7,8–0,1). Tako komponenta smrtnosti kot tudi komponenta obolevnosti teh sestavljenih opazovanih dogodkov sta prispevali k ugodnim učinkom kandesartana. Pri zdravljenju s cileksetilkandesartanom je prišlo do izboljšanja funkcionalnega razreda po NYHA ($p = 0,020$).

V študiji CHARM-Preserved ni prišlo do statistično značilnega zmanjšanja pri sestavljenem opazovanem dogodku – kardiovaskularni smrtnosti ali prvi hospitalizaciji zaradi CHF (HR 0,89, 95 % IZ 0,77–1,03, $p = 0,118$).

Smrtnost zaradi vseh vzrokov ni bila statistično značilna, ko so jo ločeno preučili v vsaki od treh študij CHARM. Vendar pa so smrtnost zaradi vseh vzrokov ocenili tudi v združenih populacijah, CHARM-Alternative in CHARM-Added (HR 0,88, 95 % IZ 0,79–0,98, $p = 0,018$), ter v vseh treh študijah (HR 0,91, 95 % IZ 0,83–1,00, $p = 0,055$).

Koristni učinki kandesartana na kardiovaskularno smrtnost in hospitalizacijo zaradi CHF so bili konsistentni, ne glede na starost, spol in sočasno uporabo drugih zdravil. Kandesartan je bil učinkovit tudi pri bolnikih, ki so sočasno jemali tako antagoniste adrenergičnih receptorjev beta kot zaviralce ACE, koristni učinki pa so bili neodvisni od tega, ali so bolniki sočasno jemali zaviralce ACE v tarčnih odmerkih, ki jih priporočajo smernice zdravljenja.

Pri bolnikih s CHF in zmanjšano sistolično funkcijo levega prekata (iztisna frakcija levega prekata LVEF ≤ 40 %) kandesartan zmanjša sistemski žilni upor in zagodritveni tlak v pljučnih kapilarah, poveča aktivnost renina v plazmi in koncentracijo angiotenzina II v plazmi ter zmanjša koncentracijo

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

aldosterona.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Cileksetilkandesartanat se po peroralnem zaužitju pretvori v aktivno obliko zdravila - kandesartan. Absolutna biološka uporabnost kandesartana po zaužitju peroralne raztopine cileksetilkandesartanata je približno 40 %. Relativna biološka uporabnost tablet v primerjavi s peroralno raztopino znaša približno 34 %, pri čemer je variabilnost zelo majhna. Absolutna biološka uporabnost tablete je tako ocenjena na 14 %. Povprečna največja serumska koncentracija (C_{max}) je dosežena tri do štiri ure po zaužitju tablete. Serumske koncentracije kandesartana se večajo linearno s povečevanjem odmerkov v okviru terapevtskega obsega odmerjanja. Pri farmakokinetiki kandesartana niso ugotovili nobenih razlik med spoloma. Hrana ne vpliva bistveno na površino pod krivuljo serumskih koncentracij kandesartana v odvisnosti od časa (AUC).

Kandesartan se močno veže na plazemske beljakovine (več kot 99 %). Navidezni volumen porazdelitve kandesartana je 0,1 l/kg.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.

Biotransformacija in izločanje

Kandesartan se izloča pretežno nespremenjen z urinom in žolčem, le v manjšem obsegu pa s presnovo v jetih (CYP2C9). Razpoložljive študije interakcij ne kažejo vpliva na CYP2C9 in CYP3A4. Na podlagi podatkov iz testov *in vitro* ni pričakovati interakcij *in vivo* z zdravili, katerih presnova je odvisna od izoenzimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Končni razpolovni čas kandesartana je približno 9 ur. Pri večkratnih odmerkih ne pride do akumulacije.

Celokupni plazemski očistek kandesartana je okrog 0,37 ml/min/kg, ledvični očistek pa znaša okrog 0,19 ml/min/kg. Izločanje kandesartana preko ledvic poteka tako z glomerulno filtracijo kot z aktivno

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega cileksetilkandesartanata se izloči približno 26 % odmerka z urinom v obliki kandesartana in 7 % v obliki neaktivnega presnovka, z blatom pa se izloči približno 56 % odmerka v obliki kandesartana in 10 % v obliki neaktivnega presnovka.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Pri starejših bolnikih (starih več kot 65 let) se C_{\max} in AUC kandesartana v primerjavi z mlajšimi bolniki povečata za približno 50 % oz. 80 %. Odziv krvnega tlaka in pojavnost neželenih dogodkov pa sta po danem odmerku cileksetilkandesartanata pri mlajših in starejših bolnikih podobna (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic sta se v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic C_{\max} in AUC kandesartana med večkratnim odmerjanjem povečala za približno 50 % oz. 70 %, $t_{1/2}$ pa se ni spremenil. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic sta se parametra spremenila za približno 50 % oz. 110 %. Končni $t_{1/2}$ kandesartana se je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic približno podvojil. AUC kandesartana pri bolnikih na hemodializi je bila podobna kot pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

V dveh študijah, v kateri so bili vključeni bolniki z blago do zmerno okvaro jeter, so ugotovili povečanje srednje vrednosti AUC kandesartana, in sicer za približno 20 % v eni in 80 % v drugi študiji (glejte poglavje 4.2). Izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti kandesartana so ocenili pri hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do < 6 let in od 6 do < 17 let v dveh farmakokinetičnih študijah enkratnega odmerka.

Med otroki v starosti od 1 do < 6 let je 10 otrok s telesno maso od 10 do < 25 kg prejelo enkratni odmerek 0,2 mg/kg v peroralni suspenziji. C_{\max} in AUC nista korelirali ne s starostjo ne s telesno maso. Podatkov o očistku niso zbirali, zato morebitna korelacija med očistkom in telesno maso/starostjo v tej populaciji ni znana.

Med otroki v starosti od 6 do < 17 let je 22 otrok prejelo enkratni odmerek 16 mg tablete. C_{\max} in AUC nista korelirali s starostjo. Kot kaže, pa telesna masa značilno korelira s C_{\max} ($p = 0,012$) in z AUC ($p = 0,011$). Podatkov o očistku niso zbirali, zato morebitna korelacija med očistkom in telesno maso/starostjo v tej populaciji ni znana.

Pri otrocih, starih > 6 let, je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih, ki so dobili enak odmerek.

Farmakokinetika cileksetilkandesartanata ni raziskana pri pediatričnih bolnikih, starih < 1 leto.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za ciljne organe. V predkliničnih študijah o varnosti je imel kandesartan v velikih odmerkih učinke na ledvice in parametre rdečih krvnih celic pri miših, podganah, psih in opicah. Kandesartan je povzročil zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Učinke na ledvice (kot so intersticijski nefritis, tubularna distenzija, bazofilni tubuli, povečane plazemske koncentracije sečnine in kreatinina) je povzročil kandesartan, kar bi lahko bila posledica hipotenzivnega učinka, ki vodi do sprememb perfuzije ledvic. Poleg tega je kandesartan povzročil tudi hiperplazijo/hipertrofijo jukstaklomerularnih celic. Menijo, da je te spremembe povzročilo farmakološko delovanje kandesartana. Zdi se, da hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaklomerularnih celic ni relevantna pri terapevtskih odmerkih kandesartana pri ljudeh.

V predkliničnih študijah normotenzivnih neonatalnih in juvenilnih podgan je kandesartan povzročil

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

zmanjšanje telesne mase in mase srca. Tako kot pri odraslih živalih velja, da so ti učinki posledica farmakološkega delovanja kandesartana. Pri najnižjem odmerku 10 mg/kg je bila izpostavljenost kandesartanu od 12- do 78-krat tolikšna kot pri otrocih starih od 1 do < 6 let, ki so dobili cileksetilkandesartanat v odmerku 0,2 mg/kg, ter od 7- do 54-krat tolikšna kot pri otrocih v starosti od 6 do < 17 let, ki so prejeli cileksetilkandesartanat v odmerku 16 mg. V teh študijah niso ugotovili ravni NOEL (*no observed effect level*), zato varnostna meja za učinke na maso srca in klinični pomen tega izsledka nista znana.

Fetotoksičnost so opazili v pozni nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Podatki raziskav mutagenosti *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da kandesartan v pogojih klinične uporabe ne bo deloval mutageno ali klastogeno.

O kancerogenosti ni bilo dokazov.

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron igra ključno vlogo pri razvoju ledvic *in utero*. Ugotovljeno je, da blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron pri zelo mladih miših povzroči nenormalen razvoj ledvic. Uporaba zdravil, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron lahko spremeni normalen razvoj ledvic. Zato otroci, mlajši od 1 leta, ne smejo dobiti zdravila Candecor (glejte poglavje 4.3).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
makrogol 8000
hidroksipropilceluloza
kalcijev karmelozat
magnezijev stearat
rdeči železov oksid (E172) – samo v 8 mg, 16 mg in 32 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC/aluminij): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Candesartan |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00333/001-032

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 6. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 11. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 10. 2023