

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Candea 4 mg tablete
Candea 8 mg tablete
Candea 16 mg tablete
Candea 32 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 4 mg cileksetilkandesartanata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 70,24 mg laktoze (v obliki monohidrata) in do 0,003 mg (0,0001 mmol) natrija.

Ena tableta vsebuje 8 mg cileksetilkandesartanata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 66,09 mg laktoze (v obliki monohidrata) in do 0,003 mg (0,0001 mmol) natrija.

Ena tableta vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 132,18 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,006 mg (0,0003 mmol) natrija.

Ena tableta vsebuje 32 mg cileksetilkandesartanata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 264,35 mg laktoze (v obliki monohidrata)) in 0,012 mg (0,0005 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

4 mg tablete:

Bele, okrogle bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 4 na eni in z zarezo na drugi strani tablete.

8 mg tablete:

Rožnate, melirane, okrogle bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 8 na eni in z zarezo na drugi strani tablete.

16 mg tablete:

Rožnate, melirane, okrogle bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 16 na eni in z zarezo na drugi strani tablete.

32 mg tablete:

Rožnate, melirane, okrogle bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako 32 na eni in z zarezo na drugi strani tablete.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Candea 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 angiotenzin-konvertaze (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).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje pri hipertenziji

Priporočen začetni odmerek in običajni vzdrževalni odmerek zdravila Candea je 8 mg enkrat na dan. Večina antihipertenzivnega učinka je doseženega v štirih tednih po začetku zdravljenja. V primeru, da krvni tlak po štirih tednih zdravljenja s tem odmerkom ni ustrezno urejen, se lahko odmerek poveča na 16 mg enkrat na dan oziroma na največ 32 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba prilagajati glede na doseženo znižanje krvnega tlaka.

Zdravilo Candea se lahko uporablja skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). Dokazano je, da ima dodajanje hidroklorotiazida aditiven antihipertenzivni učinek z različnimi odmerki zdravila Candea.

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno.

Bolniki s hipovolemijo

Pri bolnikih s tveganjem za pojav hipotenzije, kot so bolniki z verjetnostjo za hipovolemijo, se lahko uporabi začetni odmerek 4 mg (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšano delovanje ledvic

Začetni odmerek pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem 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 ali končno odpovedjo delovanja ledvic (Clkreatinina < 15 ml/min), so omejene. (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter je priporočeni začetni odmerek 4 mg enkrat na dan. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na odziv. Zdravilo Candea je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali holestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Temnopolti bolniki

Antihipertenzivni učinek cileksetilkandesartanata je manjši pri temnopolnih bolnikih kot pri bolnikih drugih ras. Zato je pri temnopolnih bolnikih pogosteje potrebno povečevanje odmerka zdravila Candea in sočasna uporaba drugih zdravil kot pri bolnikih drugih ras (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki stari od 6 do manj kot 18 let:

Priporočeni začetni odmerek je 4 mg enkrat dnevno.

- Za bolnike s telesno maso < 50 kg: Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno uravnan, se odmerek lahko poveča na največji odmerek 8 mg enkrat dnevno.
- Za bolnike s telesno maso $\geq$ 50 kg: Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno uravnan, se odmerek lahko poveča na 8 mg enkrat dnevno in potem na 16 mg enkrat na dan, če je to potrebno (glejte poglavje 5.1).

Odmerki večji od 32 mg pri pediatrični skupini bolnikov niso bili preučevani.

Večji del antihipertenzivnega učinka je dosežen v 4-ih tednih.

Pri otrocih z verjetnostjo za hipovolemijo (npr. bolniki, ki se zdravijo z diuretiki, še posebej tisti, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic), je treba zdravljenje z zdravilom Candea pričeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom z uporabo odmerka, ki je manjši kot splošni začetni odmerek (glejte poglavje 4.4).

Kandesartan ni bil preučevan pri otrocih s hitrostjo glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.4).

Temnopolta pediatrična populacija

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

Otroci starosti manj kot 1 leto do manj kot 6 let

- Varnost in učinkovitost pri otrocih starih od 1 do < 6 let ni bila ocenjena. Trenutno razpoložljivi podatki o tem so navedeni v poglavju 5.1, vendar priporočila glede odmerjanja ni mogoče dati.
- Zdravilo Candea je kontraindicirano pri otrocih starih manj kot 1 leto (glejte poglavje 4.3).

Odmerjanje pri srčnem popuščanju

Običajen priporočeni začetni odmerek zdravila Candea je 4 mg enkrat na dan. Povečevanje odmerka do ciljnega odmerka 32 mg enkrat na dan (največji dovoljeni odmerek) ali do največjega odmerka, ki ga bolniki še dobro prenašajo, naj poteka tako, da se odmerek podvoji

v časovnih presledkih, ki znašajo vsaj dva tedna (glejte poglavje 4.4). Ocena stanja bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno zajemati oceno ledvične funkcije, vključno s spremljanjem vrednosti kreatinina in kalija v serumu.

Zdravilo Candea se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje, vključno z zaviralci ACE, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in digitalisom ali kombinacijo teh zdravil. Zdravilo Candea 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 Candea 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 s hipovolemijo, ledvično okvaro ali blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka na začetku zdravljenja ni potrebna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Candea pri zdravljenju srčnega popuščanja pri otrocih od rojstva do 18. leta starosti nista bili ugotovljeni. Podatki v zvezi s tem niso na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Candea je treba jemati enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartanata.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za cileksetilkandesartanat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.4 in 4.6).
- Huda jetrna okvara in/ali holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila Candea in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1.73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Otroci stari manj kot 1 leto (glejte poglavje 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšano delovanje ledvic

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko pri občutljivih bolnikih pri zdravljenju z zdravilom Candea pričakujemo spremembe v delovanju ledvic.

Kadar se zdravilo Candea uporablja pri hipertenzivnih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, je priporočljivo redno preverjanje koncentracije kalija in kreatinina v serumu. Malo je izkušenj pri bolnikih z zelo hudo ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min). Tem bolnikom je treba odmerek zdravila Candea skrbno prilagajati in jim ob tem natančno kontrolirati krvni tlak.

Ocena stanja bolnikov s srčnim popuščanjem, posebno pri starejših bolnikih (75 let ali več) in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, mora vključevati tudi redno kontrolo delovanja ledvic. Med prilagajanjem odmerka zdravila Candea je priporočljivo spremljanje koncentracije kreatinina in kalija v serumu. V klinična preizkušanja pri srčnem popuščanju niso bili vključeni bolniki s serumskimi koncentracijami kreatinina $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE pri srčnem popuščanju

Tveganje za neželene učinke, zlasti za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), se lahko poveča, če je zdravilo Candea uporabljeno v kombinaciji z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.8). Prav tako ni priporočljiva trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonist mineralokortikoidnih receptorjev in kandesartana. Uporaba te kombinacije 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 angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov 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 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 angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hemodializa

Med dializo je krvni tlak lahko še posebno občutljiv za blokado receptorjev AT1, kar je posledica zmanjšane volumna plazme in aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Pri bolnikih na hemodializi je zato treba odmerke zdravila Candea previdno prilagajati, ob natančnem spremljanju krvnega tlaka.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine ledvice lahko zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, vključno z antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA), povzročijo povečanje koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Transplantacija ledvic

Kliničnih ugotovitev o uporabi zdravila Candea pri bolnikih, pri katerih je bila pred kratkim opravljena presaditev ledvice, je malo.

Hipotenzija

Pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem z zdravilom Candea lahko pride do pojava hipotenzije. Do hipotenzije lahko pride tudi pri hipertenzivnih bolnikih s hipovolemijo, na primer tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov.

Na začetku zdravljenja je potrebna previdnost, potrebno pa je tudi poskusiti odpraviti hipovolemijo.

Anestezija in kirurški poseg

Zaradi blokade renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti angiotenzina II, med anestezijo in kirurškim posegom pride do hipotenzije. V zelo redkih primerih je hipotenzija tako huda, da zahteva intravensko dajanje tekočin in/ali vazokonstriktorjev.

Stenoza aortne in mitrale zaklopke (obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)

Kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri zdravljenju bolnikov s hemodinamsko pomembno stenozo aortne ali mitralne zaklopke, ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo prek zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Uporaba zdravila Candeia zato pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba zdravila Candeia skupaj z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali z drugimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin, trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu pri bolnikih s hipertenzijo. Potreben je ustrezen nadzor koncentracije kalija v serumu.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki jemljejo zdravilo Candeia, lahko pride do hiperkaliemije. Priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalija v serumu. Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki varčuje s kalijem (npr. spironolaktona) in zdravila Candeia ni priporočljiva. Odločitev o uporabi tovrstne kombinacije pride v poštev šele po natančni oceni možnih koristi in tveganj.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, [vključno s kandesartanom], so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s kandesartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Splošno

Pri bolnikih, pri katerih sta vaskularni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovnim obolenjem ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), lahko zdravljenje z drugimi zdravili, ki prav tako vplivajo na ta sistem, povzroči akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno ledvično odpoved. Možnost pojava podobnih učinkov tudi pri AIIRA ni izključena. Kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko veliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo izzove miokardni infarkt ali možgansko kap.

Antihipertenziven učinek kandesartana se lahko poveča ob sočasni uporabi zdravil, ki znižujejo krvni tlak, bodisi da so predpisana za zniževanje krvnega tlaka ali za druge indikacije.

Nosečnost

Med nosečnostjo se zdravljenja z antagonisti angiotenzina II (AIIRA) ne sme začeti, razen če je neprekinjeno zdravljenje z AIIRA nujno potrebno. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ko je nosečnost ugotovljena, je treba z zdravljenjem z AIIRA takoj prenehati in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi primernimi zdravili (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pri bolnicah po menarhi, je treba redno preverjati možnost nosečnosti. Bolnicam je treba dati dovolj informacij in/ali izvesti ukrepe za preprečitev tveganja izpostavljenosti med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, vključno z bolniki z okvaro ledvic

Kandesartan ni bil preučevan pri otrocih s hitrostjo glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2).

Pri otrocih z morebitno hipovolemijo (npr. bolniki, ki se zdravijo z diuretiki, še posebej tisti, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic), je treba zdravljenje z zdravilom Candea pričeti pod skrbnim nadzorom zdravnika in pretehtati uporabo manjšega začetnega odmerka (glejte poglavje 4.2).

Posebna opozorila za pomožne snovi

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Spojine, ki so jih preučevali v kliničnih farmakokinetičnih študijah, vključujejo hidroklorotiazid, varfarin, digoksin, peroralne kontraceptive (npr. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin in enalapril. Do zdaj 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 poveča koncentracijo kalija. Potreben je ustrezen nadzor koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Dvojna blokada sistema RAAS z AIIRAs, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov 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).

Pri sočasnem jemanju litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnih učinkih. Do podobnih učinkov lahko pride tudi pri uporabi AIIRA. Sočasna uporaba kandesartana z litijem ni priporočena. Če se izkaže, da je ta kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Kadar se AIIRAs jemljejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka.

Tako kot pri zaviralcih ACE ima lahko sočasno jemanje AIIRA in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko za posledico povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo delovanja ledvic in povečanjem koncentracije kalija v serumu, še posebno pri ledvičnih bolnikih. Kombinacijo zdravil je treba dajati previdno, še posebno pri starejših bolnikih. Bolniki morajo prejeti zadostne količine tekočin, premisliti pa je treba o spremljanju delovanja ledvic po začetku sočasnega zdravljenja, pozneje pa v rednih časovnih presledkih.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba AIIRA ni priporočena v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba AIIRA je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Epidemiološki dokazi kar zadeva tveganje za pojav teratogenosti po izpostavljanju zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni; kljub temu pa majhno tveganje še vedno obstaja. Čeprav o tveganju pri uporabi AIIRA ni na razpolago nobenih epidemioloških podatkov, to tveganje tudi tu obstaja. Razen v primeru, da je neprekinjeno zdravljenje z AIIRA nujno potrebno, je pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, treba preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je dokazano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. Ko je nosečnost ugotovljena, je treba z zdravljenjem z AIIRA takoj prenehati, in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi zdravili.

Znano je, da izpostavljanje zdravljenju z AIIRA v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroča toksične učinke pri človeških zarodkih (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, upočasnjeno zakostenevanje lobanje) in pri novorojenčkih (odpoved delovanja ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru, da je nosečnica prejemale antagoniste angiotenzina II (AIIRAs) od drugega trimesečja nosečnosti naprej, je priporočljivo izvajati ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Dojenčke, katerih matere so jemale AIIRA, je treba skrbno nadzorovati glede pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Informacij o uporabi zdravila Candea med dojenjem ni, zato uporaba zdravila Candea ni priporočljiva. Priporočljiva je uporaba drugih zdravil z ugodnejšim varnostnim profilom na dojenje, še posebej pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu kandesartana na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Kljub temu je treba upoštevati možnost, da se med zdravljenjem z zdravilom Candea lahko občasno pojavita omotičnost ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Zdravljenje hipertenzije

V nadzorovanih kliničnih študijah so bili neželeni učinki blagi in prehodni. Skupna pogostnost pojavljanja neželenih dogodkov ni bila povezana z odmerkom ali starostjo. Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil s cileksetilkandesartanatom (3,1 %) podoben kot s placebom (3,2 %).

V skupni analizi podatkov, dobljenih v kliničnih preskušanjih na hipertenzivnih bolnikih, so neželene reakcije opredelili na podlagi pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov, ki je bila pri cileksetilkandesartanatu vsaj za 1 % višja kot pogostnost pojavljanja pri placebo. V skladu s tem so bile najpogostejše poročane neželene reakcije omotičnost/vrtoglavica, glavobol in okužbe dihal.

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

Pogostnosti pojavljanja, ki se uporabljajo v preglednicah v poglavju 4.8, so: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza
Presnovne in prehranske bolezni	zelo redki	hiperkaliemija, hiponatriemija
Bolezni živčevja	pogosti	omotičnost/vrtoglavica, glavobol
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	zelo redki	navzea, intestinalni angioedem
	neznana pogostnost	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	povišani jetrni encimi, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis

Bolezni kože in podkožja	zelo redki	angioedem, izpuščaj, koprivnica, srbenje
Bolezni mišično skeletnega sistema, vezivnega tkiva	zelo redki	bolečine v hrbtu, artralgijska, mialgijska
Bolezni sečil	zelo redki	ledvična okvara, vključno z ledvično odpovedjo pri občutljivih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Laboratorijske preiskave

Na splošno cileksetilkandesartanata nima klinično pomembnega vpliva na običajne laboratorijske vrednosti. Tako kot pri drugih zaviralcih renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema so opazili majhno znižanje koncentracije hemoglobina. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Candea navadno rutinsko preverjanje laboratorijskih vrednosti ni potrebno. Vendar pa je pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem priporočljivo periodično spremljanje koncentracij kalija in kreatinina v serumu.

Pediatrična populacija

Varnost cileksetilkandesartanata so ocenjevali v 4-tedenski študiji klinične učinkovitosti in v 1-letni odprti študiji pri 255 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starosti od 6 do manj kot 18 let (glejte poglavje 5.1). V skoraj vseh različnih organskih sistemih so bili neželeni učinki pri otrocih po pogostnosti razvrščeni v razponu pogosti/občasni. Medtem, ko sta bili vrsta in izraženost neželenih učinkov podobni tistim pri odraslih (glejte preglednico zgoraj), je bila pogostnost vseh neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih večja, še posebej:

- glavobol, omotica in okužbe zgornjih dihal so zelo pogosti (t.j. $\geq 1/10$) pri otrocih in pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri odraslih.
- kašelj je zelo pogost (t.j. $> 1/10$) pri otrocih in zelo redek ($< 1/10.000$) pri odraslih.
- izpuščaj je pogost (t.j. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri otrocih in zelo redek ($< 1/10.000$) pri odraslih.
- hiperkaliemija, hiponatriemija in nenormalno delovanje jeter so občasni ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$) pri otrocih in zelo redki ($< 1/10.000$) pri odraslih.
- sinusna aritmija, nazofaringitis, pireksija so pogosti (t.j. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) in orofaringealna bolečina je zelo pogosta (t.j. $\geq 1/10$) pri otrocih; o nobenem od teh neželenih učinkov niso poročali pri odraslih. Vendar so to prehodne in široko razširjene bolezni v otroštvu.

Skupni varnostni profil cileksetilkandesartanata se pri pediatričnih bolnikih signifikantno ne razlikuje od varnostnega profila pri odraslih.

Zdravljenje srčnega popuščanja

Profil neželenih učinkov cileksetilkandesartanata pri bolnikih s srčnim popuščanjem je bil v skladu s farmakološkim delovanjem zdravila in zdravstvenim stanjem bolnikov. V kliničnem

programu z imenom CHARM, kjer so primerjali cileksetilkandesartanat v odmerkih do 32 mg (n = 3803) s placebom (n = 3796), je zaradi neželenih dogodkov 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 ledvična okvara. Ti dogodki so bili pogostejši pri bolnikih, starejših od 70 let, sladkornih bolnikih in osebah, ki so prejemale druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, zlasti blokatorji ACE in/ali spironolakton.

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

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza
Presnovne in prehranske bolezni	pogosti	hiperkaliemija
	zelo redki	hiponatriemija
Bolezni živčevja	zelo redki	omotičnost, glavobol
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	zelo redki	navzea, intestinalni angioedem
	neznana pogostnost	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	povišani jetrni encimi, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis
Bolezni kože in podkožnega tkiva	zelo redki	angioedem, izpuščaj, koprivnica, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva	zelo redki	bolečine v križu, artralgijska, mialgijska
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, vključno z ledvično odpovedjo pri občutljivih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Laboratorijske preiskave:

Hiperkaliemija in ledvična odpoved sta pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Candea za zdravljenje srčnega popuščanja, 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 podlagi farmakološkega delovanja bi bila glavna znaka pri prevelikem odmerjanju verjetno simptomatska hipotenzija in omotica. Opisani so posamezni primeri prevelikega odmerjanja (do 672 mg cileksetilkandesartanata); okrevanje odraslih bolnikov je v teh primerih potekalo brez zapletov.

Zdravljenje

Pri pojavu simptomatske hipotenzije je potrebno simptomatsko zdravljenje in spremljanje življenjskih funkcij. Bolnika je treba namestiti v ležeč položaj, z dvignjenimi nogami. Če to ne zadostuje, je treba povečati volumen plazme z infuzijo, npr. izotonične raztopine natrijevega klorida. Po potrebi se lahko daje tudi simpatikomimetike, če zgoraj navedeni ukrepi ne zadostujejo.

Cileksetilkandesartanata se s hemodializo ne da odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila

Oznaka ATC: C09CA06.

Mehanizem delovanja

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in ima pomembno vlogo v patofiziologiji hipertenzije, srčnega popuščanja in drugih kardiovaskularnih obolenj. 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 in spodbujanje rasti celic, potekajo preko receptorja tipa 1 (AT1).

Cileksetilkandesartanat je predzdravilo, primerno za peroralno uporabo. Med absorpcijo iz prebavil se z hidrolizo estra hitro spremeni v zdravilno učinkovino, kandesartan. Kandesartan je AIIRA, selektiven za receptorje AT1, na katere se močno veže in počasi disociira z njih. Nima nikakršnega agonističnega delovanja.

Farmakodinamični učinki

Kandesartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (ACE), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Nima vpliva na ACE in ne okrepi učinkov bradikinina ali substance P. V nadzorovanih kliničnih študijah, kjer so primerjali kandesartan z zaviralci ACE, je bila pogostnost pojavljanja kašlja manjša v skupini bolnikov, ki so prejeli cileksetilkandesartan. Kandesartan se ne veže na druge hormonske receptorje ali ionske kanale, ki so pomembni v kardiovaskularni regulaciji, oziroma jih ne zavira. Antagonistično delovanje na receptorje angiotenzina II (AT1) v sorazmerju z odmerkom povzroča povišanje plazemskih koncentracij renina, angiotenzina I in angiotenzina II in znižanje plazemske koncentracije aldosterona.

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija

Pri hipertenziji kandesartan povzroči od odmerka odvisno dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Antihipertenzivni učinek je posledica zmanjšanja sistemskega perifernega upora brez povratnega povečanja frekvence srčnega utripa. Po začetnem odmerku ni nobenih znakov resne ali izrazito povečane hipotenzije niti pojava povratnega učinka po prenehanju zdravljenja.

Po dajanju enega samega odmerka cileksetilkandesartana se antihipertenziven učinek običajno pojavi v dveh urah. Pri neprekinjenem zdravljenju s katerikoli odmerkom se pretežni del antihipertenzivnega učinka običajno doseže v štirih tednih, učinek pa se nato med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. Glede na rezultate meta-analize je bil povprečen dodatni učinek povečanja odmerka s 16 na 32 mg 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 znižanje krvnega tlaka v obdobju 24 ur, z majhnimi razlikami med največjim in najmanjšim učinkom v odmernem intervalu. Antihipertenzivni učinek in to, kako bolniki kandesartan in losartan prenašajo, so primerjali v dveh randomiziranih, dvojno slepih raziskavah pri skupno 1268 bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo. Največje znižanje tlaka (sistolični/diastolični), je bilo z 32 mg cileksetilkandesartana enkrat na dan 13,1/10,5 mmHg in s 100 mg losartana enkrat na dan 10,0/8,7 mmHg (razlika v znižanju krvnega tlaka 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Kadar se cileksetilkandesartan uporablja skupaj s hidroklorotiazidom, se vpliv na krvni tlak sešteva. Povečan antihipertenzivni učinek so opazili tudi pri kombinaciji cileksetilkandesartana z amlodipinom ali felodipinom.

Zdravila, ki zavirajo renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, imajo manj izrazit antihipertenziven učinek pri temnopoltih bolnikih (običajno je to populacija z nizko koncentracijo renina) kot pri bolnikih drugih ras. To velja tudi za kandesartan. V odprtem kliničnem preskušanju pri 5156 bolnikih z diastolično hipertenzijo je bilo znižanje krvnega tlaka med zdravljenjem s kandesartanom pri temnopoltih bolnikih 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 ali ne vpliva na hitrost glomerularne filtracije ali pa jo poveča, medtem ko sta upor žil v ledvicah in filtracijska frakcija zmanjšana. V 3 mesece trajajoči klinični študiji pri bolnikih s hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo je pri antihipertenzivnem zdravljenju s cileksetilkandesartanom prišlo do zmanjšanja izločanja albumina s sečem (razmerje albumin/kreatinin: srednja vrednost 30 %,

pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (IZ) 15–42 %). Zaenkrat ni podatkov o učinku kandesartana na napredovanje diabetične nefropatije.

Učinke cileksetilkandesartanata v odmerkih 8–16 mg (povprečni odmerek 12 mg) enkrat dnevno na obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni so ocenjevali v randomiziranem kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 4937 starejših bolnikov (starost 70–89 let; 21 % starih 80 let ali več) z blago do zmerno hipertenzijo, ki so jih v povprečju spremljali 3,7 let (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Bolniki so prejeli cileksetilkandesartanat ali placebo, ki so ju po potrebi kombinirali z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Krvni tlak se je v skupini, ki je prejela cileksetilkandesartanat, znižal s 166/90 na 145/80 mm Hg, v kontrolni skupini pa s 167/90 na 149/82 mm Hg. V primarni končni točki, t.j. resnih kardiovaskularnih dogodkih (smrt zaradi kardiovaskularnih dogodkov, možganska kap in miokardni infarkt, ki se ne končata s smrtjo), ni bilo statistično pomembne razlike. V skupini bolnikov, ki so prejeli kandesartan, so zabeležili 26,7 dogodkov, preračunano na 1000 bolnikovih let, v primerjavi s kontrolno skupino s 30 dogodki, preračunano na 1000 bolnikovih let (relativno tveganje 0,89, pri 95-odstotnem IZ 0,75–1,06, $p = 0,19$).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom 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 angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov 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 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 neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

Antihipertenzivne učinke kandesartana so ocenjevali pri hipertenzivnih otrocih starosti od 1 do največ 6 let in od 6 do največ 17 let v dveh randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih 4 tedenskih študijah odmerka.

Pri otrocih starosti od 1 do največ 6 let, je bilo 93 bolnikov, od tega jih je imelo 74% okvaro ledvic, randomiziranih na prejemanje peroralnega odmerka suspenzije cileksetilkandesartanata 0,05; 0,20 ali 0,40 mg/kg enkrat dnevno.

Primarna metoda analize je bila nagib spremembe sistoličnega krvnega tlaka (SPB) kot funkcija odmerka. V razponu treh odmerkov cileksetilkandesartanata sta se SPB in diastolični krvni tlak (DBP), v primerjavi z izhodiščem, znižala za 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg. Vendar, ker ni bilo skupine s placebom, ostaja dejanska velikost učinka na krvni tlak negotova, kar otežuje dokončno oceno med koristjo in tveganjem pri tej starostni skupini.

Pri otrocih starosti od 6 do največ 17 let je bilo randomiziranih 240 bolnikov bodisi na prejemanje placeba ali nizkega, srednjega ali visokega odmerka cileksetilkandesartanata v razmerju 1:2:2:2. Za otroke s telesno maso <50 kg so bili odmerki cileksetilkandesartanata 2,8 ali 16 mg enkrat dnevno. Pri otrocih s telesno maso >50 kg so bili odmerki cileksetilkandesartanata 4, 16 ali 32 mg enkrat dnevno. Kandesartan je pri izbranih odmerkih znižal SISBP za 10,22 mmHg ($p < 0,0001$) in SiDBP ($p = 0,0029$) za 6,56 mmHg v primerjavi z izhodiščem. V skupini s placebom je bilo prav tako znižanje za 3,667 mmHg za SiSBP ($p = 0,0074$) in 1,80 mmHg za SiDBP ($p = 0,0992$) v primerjavi z izhodiščem. Navkljub velikemu placebo učinku so bili vsi posamezni odmerki kandesartana (in vsi izbrani odmerki) signifikantno 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. Od tistih, ki so bili vključeni, je bilo 47% temnopoltih bolnikov in 29% bolnikov je bilo žensk. Srednja starost $\pm$ SD je bila 12,9 $\pm$ 2,6 let. Pri otrocih starosti od 6 do največ 17 let je bil trend k manjšemu učinku na krvni tlak pri temnopoltih bolnikih, v primerjavi z bolniki drugih ras.

Srčno popuščanje

Zdravljenje s cileksetilkandesartanatom zmanjša umrljivost, zmanjša hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja in izboljša simptome pri bolnikih s sistolično disfunkcijo levega prekata, kot je pokazal program CHARM (*Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).

Ta s placebom nadzorovana, dvojno slepa raziskava pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, ki jih lahko uvrstimo v II. do IV. funkcionalni razred po NYHA, je bila sestavljena iz treh ločenih študij: CHARM-Alternative ($n = 2028$) pri bolnikih z LVEF ≤ 40 %, ki se ne zdravijo z zaviralci ACE, ker jih slabo prenašajo (večinoma zaradi kašlja, 72 %), CHARM-Added ($n = 2548$) pri bolnikih z LVEF ≤ 40 %, ki se zdravijo z zaviralci ACE, ter CHARM-Preserved ($n = 3023$) pri bolnikih z LVEF > 40 %. Bolnike, pri katerih je bilo zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja na začetku optimalno, so naključno razdelili v skupino, ki je prejela placebo, oziroma skupino, ki je prejela cileksetilkandesartanat (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; povprečni odmerek je znašal 24 mg), mediana časa spremljanja bolnikov je bila 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 se je sestavljena končna točka kardiovaskularne umrljivosti ali prve hospitalizacije zaradi kroničnega srčnega popuščanja s kandesartanom v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšala (razmerje ogroženosti (HR) 0,77, (95-odstotni IZ 0,67–0,89, $p < 0,001$)). To ustreza relativnemu zmanjšanju tveganja za 23 %. To končno

točko je imelo 33,0 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95-odstotni IZ: 30,1–36,0) in 40,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95-odstotni IZ: 37,0–43,1), absolutna razlika 7,0 % (95-odstotni IZ: 11,2–2,8). Za preprečitev smrti zaradi kardiovaskularnega dogodka ali hospitalizacije zaradi zdravljenja srčnega popuščanja pri enem bolniku je bilo med raziskavo treba zdraviti 14 bolnikov. Sestavljena končna točka – smrtnost zaradi vseh vzrokov ali prva hospitalizacija zaradi kroničnega srčnega popuščanja – je bila prav tako značilno nižja v skupini, ki je prejela cileksetilkandesartan HR 0,80, (95% CI 0,70–0,92, $p = 0,001$). To končno točko je imelo 36,6 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95-odstotni IZ: 33,7–39,7) in 42,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95-odstotni IZ: 39,6–45,8), absolutna razlika 6,0 % (95-odstotni IZ: 10,3–1,8).

Tako smrtnost kot tudi obolevnost (hospitalizacija zaradi kroničnega srčnega popuščanja) so pri sestavljenih končnih točkah prispevale k ugodnim učinkom kandesartana. Zdravljenje s cileksetilkandesartanom je imelo za posledico izboljšanje funkcionalnega razreda po NYHA ($p = 0,008$).

V študiji CHARM-Added se je sestavljena končna točka kardiovaskularne umrljivosti ali prve hospitalizacije zaradi kroničnega srčnega popuščanja s kandesartanom v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšala HR 0,85 (95%CI: 0,75–0,96, $p = 0,011$). To ustreza relativnemu zmanjšanju tveganja za 15 %. To končno točko je imelo 37,9 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95-odstotni IZ: 35,2–40,6) in 42,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95-odstotni IZ: 39,6–45,1), absolutna razlika 4,4 % (95-odstotni IZ: 8,2–0,6). Za preprečitev smrti zaradi kardiovaskularnega dogodka ali hospitalizacije zaradi zdravljenja srčnega popuščanja pri enem bolniku je bilo med trajanjem raziskave treba zdraviti 23 bolnikov. Sestavljena končna točka – smrtnost zaradi vseh vzrokov ali prva hospitalizacija zaradi kroničnega srčnega popuščanja – je bila prav tako značilno nižja v skupini, ki je prejela kandesartan HR 0,87 (95%CI: 0,78–0,98, $p = 0,021$). To končno točko je imelo 42,2 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95-odstotni IZ: 39,5–45,0) in 46,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95-odstotni IZ 43,4–48,9), absolutna razlika 3,9 % (95-odstotni IZ: 7,8–0,1). Tako smrtnost kot tudi obolevnost (hospitalizacija zaradi kroničnega srčnega popuščanja) so pri sestavljenih končnih točkah prispevale k ugodnim učinkom kandesartana. Pri zdravljenju s cileksetilkandesartanom je prišlo do izboljšanja funkcionalnega razreda po NYHA ($p = 0,020$).

V študiji CHARM-Preserved se sestavljena končna točka kardiovaskularne umrljivosti in prve hospitalizacije zaradi kroničnega srčnega popuščanja ni statistično značilno zmanjšala, HR 0,89 (95 % IZ: od 0,77 do 1,03, $p = 0,118$).

Smrtnost zaradi vseh vzrokov ni bila statistično pomembna, če so ločeno preverjali vsako od treh raziskav CHARM. Ocenili so tudi smrtnost zaradi vseh vzrokov v skupni populaciji, CHARM-Alternative in CHARM-Added HR 0,88 (95-odstotni IZ: 0,79–0,98, $p = 0,018$) in v vseh treh raziskavah HR 0,91 (95-odstotni IZ: 0,83–1,00, $p = 0,055$).

Ugodni učinki kandesartana so bili neodvisni od starosti, spola in sočasne uporabe drugih zdravil. Kandesartan je bil učinkovit tudi pri bolnikih, ki so sočasno jemali tako antagoniste adrenergičnih receptorjev beta kot tudi zaviralce ACE, koristni učinki pa so bili neodvisni od tega, ali so bolniki sočasno jemali zaviralce ACE v ciljnih odmerkih, ki jih priporočajo smernice zdravljenja.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in zmanjšano sistolično funkcijo levega prekata (iztisna frakcija levega prekata LVEF 40 %) kandesartan zniža sistemsko žilno upornost in pljučni

kapilarni zagozditveni tlak, poveča aktivnost renina in koncentracijo angiotenzina II v plazmi ter zniža koncentracijo aldosterona.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po peroralnem dajanju se cileksetilkandesartanat pretvori v aktivno obliko kandesartan. Absolutna biološka uporabnost kandesartana po uporabi peroralne raztopine cileksetilkandesartanata znaša 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 najvišja serumska koncentracija (C_{max}) je dosežena v 3 do 4 urah po zaužitju tablete. Serumske koncentracije v terapevtskem območju odmerkov kandesartana naraščajo linearno z odmerkom. Pri farmakokinetiki kandesartana niso ugotovili nobenih razlik med spoloma. Hrana nima pomembnega vpliva na območje pod krivuljo serumske koncentracije kandesartana v odvisnosti od časa (AUC). Kandesartan se v velikem obsegu veže na plazemske proteine (več kot 99 %). Navidezni volumen porazdelitve kandesartana je 0,1 l/kg.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.

Biotransformacija in izločanje

Kandesartan se v največji meri izloča nespremenjen s sečem in žolčem, le v manjši meri pa se izloča s presnovo v jetrih (CYP2C9). Razpoložljive študije interakcij ne kažejo vpliva na CYP2C9 in CYP3A4. Na podlagi podatkov iz *in vitro* testov ni pričakovati *in vivo* interakcij z zdravili, katerih presnova je odvisna od izoencimov citokroma P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Končni biološki razpolovni čas kandesartana je približno 9 ur. Pri ponavljajočih se odmerkih ne pride do kopičenja.

Celokupni plazemski očistek kandesartana je okrog 0,37 ml/min/kg, ledvični očistek pa znaša okrog 0,19 ml/min/kg. Izločanje kandesartana prek ledvic poteka tako z glomerularno filtracijo kot z aktivno tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenim cileksetilkandesartanatom se je približno 26 % odmerka izločilo z urinom v obliki kandesartana in 7 % v obliki neaktivnega presnovka, z blatom pa se je izločilo približno 56 % odmerka v obliki kandesartana in 10 % v obliki neaktivnega presnovka.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Pri starejših bolnikih (nad 65 let) se v primerjavi z mlajšimi bolniki C_{max} kandesartana poveča za približno 50 %, AUC pa za 80 %. Vendar pa sta sprememba krvnega tlaka in pogostnost pojavljanja neželenih dogodkov po dajanju določenega odmerka zdravila Candea pri mlajših in starejših bolnikih podobna (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic so po ponavljajočih se odmerkih v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo opazili povečanje C_{max} kandesartana za 50 % in povečanje AUC za 70 %, vrednost $t_{1/2}$ pa se ni spremenila. Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic se je vrednost C_{max} spremenila za 50 %,

vrednost AUC pa za 110 %. Vrednost končnega $t_{1/2}$ kandesartana pa je bila pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic približno dvakrat večja. Vrednost AUC kandesartana pri bolnikih na hemodializi je bila podobna tisti pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic.

V dveh študijah, v kateri so bili vključeni bolniki z blago do zmerno jetrno okvaro, se je srednja vrednost AUC kandesartana v eni študiji zvišala za približno 20 odstotkov, v drugi pa za približno 80 odstotkov (glejte poglavje 4.2). Izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti kandesartana so bile ocenjene pri hipertenzivnih otrocih starosti od 1 do največ 6 let in od 6 do največ 17 let v dveh PK študijah z enkratnim odmerkom.

Pri otrocih starosti od 1 do največ 6 let je 10 otrok s telesno maso 10 do 25 kg prejelo enkratni odmerek 0,2 mg/kg peroralne suspenzije. Korelacije med C_{max} in AUC s starostjo ali telesno maso ni bilo.

Podatki o očistkih niso bili zbrani, zato je možnost korelacije med očistkom in telesno maso/starostjo za to populacijo neznana.

Pri otrocih starosti od 6 do največ 17 let je 22 otrok prejelo enkratni odmerek 16 mg tableto. Korelacije med C_{max} in AUC s starostjo ni bilo. Toda zdi se, da telesna masa signifikantno korelira s C_{max} ($p=0,012$) in AUC ($p=0,011$). Podatki o očistkih niso bili zbrani, zato je možnost korelacije med očistkom in telesno maso/starostjo, za to populacijo, neznana.

Pri otrocih, starosti do največ 6 let, je bila izpostavljenost, ob danih enakih odmerkih, podobna kot pri odraslih.

Farmakokinetika cileksetilkandesartanata pri pediatričnih bolnikih starih manj kot 1 leto ni bila raziskovana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično pomembnih odmerkih ni dokazov o nenormalni sistemski toksičnosti ali toksičnosti za posamezne ciljne organe. V predkliničnih raziskavah 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 vrednosti parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan je povzročil učinke na ledvice (kot so intersticijski nefritis, tubularna distenzija, bazofilni tubuli; povečane plazemske koncentracije sečnine in kreatinina), ki so lahko posledica hipotenzivnega učinka, ki vodi v spremembe perfuzije ledvic. Poleg tega je kandesartan povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerularnih celic. Te spremembe so ocenili kot posledice farmakološkega delovanja kandesartana. Hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic pri terapevtskih odmerkih kandesartana pri človeku po vsem sodeč ni pomembna.

Med pozno nosečnostjo so opazili fetotoksičnost (glejte poglavje 4.6).

V predkliničnih študijah pri normotenzivnih novorojenih in juvenilnih podganah, je kandesartan povzročil zmanjšanje telesne mase in teže srca. Kot pri odraslih živalih, se za te učinke ocenjuje, da so posledica farmakološkega delovanja kandesartana. Pri najnižjem odmerku 10 mg/kg je bila izpostavljenost kandesartanu med 12- in 78-kratnimi ravni, ki so

bile določene pri otrocih starosti od 1 do največ 6 let, ki so prejeli odmerek cileksetilkandesartanata 0,2 mg/kg in 7- do 54 – kratnimi tistim, ki so jih določili pri otrocih starosti od 6 do največ 7, ki so prejeli cileksetilkandesartanat v odmerku 16 mg. V teh študijah niso ugotovili ravni opaznega učinka, zato varnostna meja za učinke na maso srca in klinični pomen tega izsledka nista znana.

Podatki testiranja mutagenosti *in vitro* in *in vivo* kažejo, da kandesartan v razmerah klinične uporabe nima mutagenega ali klastogenega učinka.

Dokazov o kancerogenosti ni bilo.

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron ima kritično vlogo pri razvoju ledvic *in utero*. Za blokado sistema renin-angiotenzin –aldosteron je bilo ugotovljeno, da vodi v abnormalni razvoj ledvic pri zelo mladih miših. Uporaba zdravil, ki delujejo neposredno na sistem renin-angiotenzin–aldosteron lahko spremeni normalni razvoj ledvic. Zato otroci mlajši od 1 leta ne smejo prejemati zdravila Candea (glejte poglavje 4.3).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon K30
karagenan
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
rdeči železov oksid (E172) (samo v 8, 16 in 32 mg tabletah)
titanov dioksid (E171) (samo v 8, 16 in 32 mg tabletah)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabe po prvem odprtju:
HDPE plastenka: 3 meseci.

Navodila za shranjevanje po prvem odprtju zdravila v vsebniku:
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

4 mg tablete:

Al/Al pretisni omoti: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablet

Al/Al perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki: 14 x 1, 50 x 1 tableta

Al/Al pretisni omoti s sušilnim sredstvom: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablet

Al/Al perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, s sušilnim sredstvom: 50 x 1 tableta

HDPE plastenka s pokrovčkom iz PP in silikagelom kot sušilnim sredstvom: 30, 100, 120, 500 tablet

8 mg tablete:

Al/Al pretisni omoti: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablet

Al/Al perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki: 28 x 1, 50 x 1 tableta

Al/Al pretisni omoti s sušilnim sredstvom: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablet

Al/Al perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, s sušilnim sredstvom: 50 x 1 tableta

HDPE plastenka s pokrovčkom iz PP in silikagelom kot sušilnim sredstvom: 30, 100, 120, 500 tablet

16 mg tablete:

Al/Al pretisni omoti: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablet

Al/Al perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki: 28 x 1, 50 x 1 tableta

Al/Al pretisni omoti s sušilnim sredstvom: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablet

Al/Al perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, s sušilnim sredstvom: 50 x 1 tableta

HDPE plastenka s pokrovčkom iz PP in silikagelom kot sušilnim sredstvom: 30, 100, 120, 500 tablet

32 mg tablete:

Al/Al pretisni omoti: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablet

Al/Al perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki: 28 x 1 tableta

Al/Al pretisni omoti s sušilnim sredstvom: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 tablet

HDPE plastenka s pokrovčkom iz PP in silikagelom kot sušilnim sredstvom: 30, 100, 500 tablet

Opozorilo: V plastenkah iz HDPE se nahaja sušilno sredstvo. Ne sme se ga zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje ter odlaganje zdravila

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/09/00330/001-153

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24.08.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 12.08.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.01.2025