

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Atacand 4 mg tablete
Atacand 8 mg tablete
Atacand 16 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 4 mg tableta vsebuje 93,4 mg laktoze monohidrata.
Ena 8 mg tableta vsebuje 89,4 mg laktoze monohidrata.
Ena 16 mg tableta vsebuje 80,7 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

4 mg: Okrogle (premer 7 mm) bele tablete z zarezo in oznako A/CF na eni strani ter oznako 004 na drugi strani.

8 mg: Okrogle (premer 7 mm) blede rožnate tablete z zarezo in oznako A/CG na eni strani ter oznako 008 na drugi strani.

16 mg: Okrogle (premer 7 mm) rožnate tablete z zarezo in oznako A/CH na eni strani ter oznako 016 na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atacand je indicirano za:

- zdravljenje primarne 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 angiotenzinske 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

Priporočeni začetni in običajni vzdrževalni odmerek zdravila Atacand je 8 mg enkrat na dan. Večina antihipertenzivnega učinka je doseženega v 4 tednih. Pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega, je odmerek mogoče povečati na 16 mg enkrat na dan in do največ 32 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba prilagoditi odzivu krvnega tlaka.

Zdravilo Atacand 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 antihipertenziven učinek z različnimi odmerki zdravila Atacand.

Starejši

Starejšim bolnikom začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

Bolniki s hipovolemijo

Začetni odmerek 4 mg pride v poštev pri bolnikih s tveganjem za hipotenzijo, npr. pri bolnikih z možno hipovolemijo (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Začetni odmerek za bolnike z okvaro ledvic (vključno z bolniki na hemodializi) je 4 mg. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv. Izkušnje so omejene pri bolnikih z zelo hudo ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je priporočljiv začetni odmerek 4 mg enkrat na dan. Odmerek je lahko potrebno prilagoditi glede na odziv. Zdravilo Atacand 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 manj izražen pri bolnikih črne rase, kot pri bolnikih drugih ras. Zato utegne biti povečanje odmerka zdravila Atacand in sočasno uporabljanih zdravil za obvladanje krvnega tlaka pogostejše potrebno pri bolnikih črne rase kot 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 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 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 nepravilnim delovanjem ledvic) je treba zdravljenje z zdravilom Atacand uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorstvom in razmisliti je potrebno o manjšem začetnem odmerku, kot je zgoraj navedeni splošni začetni odmerek (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Atacand ni raziskano pri otrocih s hitrostjo glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (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 ugotovljeni. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.1, a priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.
- Zdravilo Atacand je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 1 leta (glejte poglavje 4.3).

Odmerjanje pri srčnem popuščanju

Običajni priporočeni začetni odmerek zdravila Atacand je 4 mg enkrat na dan. Povečevanje do ciljnega odmerka 32 mg enkrat na dan (največji odmerek) ali največjega odmerka, ki ga bolnik prenese, je treba opraviti s podvajanjem odmerka v presledkih najmanj 2 tedna (glejte poglavje 4.4). Ocena bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno obsegati oceno delovanja ledvic, vključno s spremljanjem kreatinina in kalija v serumu. Zdravilo Atacand 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 Atacand se lahko uporablja skupaj z zaviralci ACE pri bolnikih, ki imajo simptomatsko srčno popuščanje kljub optimalnemu standardnemu zdravljenju srčnega popuščanja, če bolnik ne prenese antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev. Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki varčuje s kalijem in zdravila Atacand ni priporočljiva in pride v poštev šele po natančni oceni možnih koristi in tveganj (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starejšim bolnikom, bolnikom s hipovolemijo, okvaro ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Atacand pri otrocih (od rojstva do 18. leta) za zdravljenje srčnega popuščanja ni ugotovljena. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

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

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost kandesartana.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na cileksetilkandesartanat 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 Atacand in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev 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, blokatorjev 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 nadzorstvom specialista in s pogostim skrbnim spremljanjem delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Okvara ledvic

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je tudi pri občutljivih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Atacand, mogoče pričakovati spremembe delovanja ledvic.

Hipertenzivnim bolnikom z okvaro ledvic je med uporabo zdravila Atacand priporočljivo redno spremljati koncentracijo 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 Atacand skrbno prilagajati in jim ob tem natančno spremljati krvni tlak.

Ocena bolnikov s srčnim popuščanjem mora vključevati redne kontrole delovanja ledvic, zlasti pri starejših bolnikih, starih 75 let ali več, in bolnikih z nepravilnim delovanjem ledvic. Med prilagajanjem odmerka zdravila Atacand je priporočljivo spremljati kreatinin in kalij v serumu. Klinična preskušanja pri srčnem popuščanju niso vključila bolnikov s kreatininom v serumu > 265 μ mol/l (> 3 mg/dl).

Pediatrična populacija, vključno s pediatričnimi bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Atacand ni raziskano pri otrocih s hitrostjo glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje z zaviralcem 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 Atacand 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 nadzorstvom specialista in s pogostim skrbnim spremljanjem delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

Hemodializa

Med dializo je lahko krvni tlak še posebej občutljiv za blokado receptorjev AT₁, in sicer zaradi zmanjšane količine plazme in aktiviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zato je treba bolnikom na hemodializi odmerek zdravila Atacand skrbno prilagajati in jim ob tem natančno spremljati krvni tlak.

Stenoza ledvične arterije

Zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, vključno z antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIIRA), lahko pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice, povečajo koncentracijo sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Presaditev ledvice

Kliničnih ugotovitev o uporabi zdravila Atacand pri bolnikih, ki imajo presajeno ledvico, je malo.

Hipotenzija

Bolnikom s srčnim popuščanjem se lahko med zdravljenjem z zdravilom Atacand pojavi hipotenzija. Pojavi se lahko tudi pri hipertenzivnih bolnikih s hipovolemijo, npr. bolnikih, ki dobivajo velike odmerke diuretikov. Pri uvedbi zdravljenja je potrebna previdnost in hipovolemijo je treba poskusiti korigirati.

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

Anestezija in operacije

Med anestezijo in operacijami se lahko bolnikom, ki prejemajo antagoniste angiotenzina II, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin, pojavi hipotenzija. Zelo redko je lahko hipotenzija tako huda, da mora bolnik dobiti intravensko tekočino in/ali vazokonstriktorje.

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke (obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost potrebna pri bolnikih s hemodinamsko pomembno stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zavrtjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zato uporaba zdravila Atacand v tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba zdravila Atacand in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, znanega tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), lahko pri hipertenzivnih bolnikih povzroči porast kalija v serumu. Koncentracijo kalija je treba spremljati, kot je primerno.

Bolnikom s srčnim popuščanjem, ki prejemajo zdravilo Atacand, se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljiva so redna spremljanja kalija v serumu. Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki varčuje s kalijem (npr. spironolaktona), in zdravila Atacand ni priporočljiva in 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 cileksetilkandesartanatom], 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 cileksetilkandesartanatom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Splošno

Pri bolnikih, katerih žilni tonus in delovanje ledvic sta odvisna predvsem od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron; to velja npr. za bolnike s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije, so uporabo drugih zdravil, ki vplivajo na ta sistem, spremljale akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali, redko, akutna odpoved ledvic. Pri antagonistih receptorjev angiotenzina II (AIIRA) ni mogoče izključiti podobnih učinkov. Kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila, lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka, pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo, izzove miokardni infarkt ali možgansko kap.

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

Atacand vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) ne smemo začeti med nosečnostjo. Razen v primeru, ko je nadaljevanje zdravljenja z antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) nujno, morajo bolnice, ki načrtujejo nosečnost preiti na antihipertenzivno zdravljenje, ki ima dokazan varnostni profil za uporabo v nosečnosti. Ko je nosečnost potrjena, moramo zdravljenje z antagonisti

receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z nadomestnim zdravljenjem (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).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med učinkovinami, ki so jih raziskali v kliničnih farmakokinetičnih študijah, so hidroklorotiazid, varfarin, digoksin, peroralni kontraceptivi (tj. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin in enalapril. Niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj s temi zdravili.

Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil (npr. heparin) lahko povečajo koncentracijo kalija. Če je primerno, moramo spremljati nivo kalija (glejte poglavje 4.4).

Med hkratno uporabo litija in zaviralcev ACE je opisano reverzibilno povečanje koncentracije litija v serumu in povečanje njegovih toksičnih učinkov. Podoben učinek se lahko pojavi pri antagonistih receptorjev angiotenzina II (AIIRA). Sočasna uporaba kandesartana in litija ni priporočljiva. Če se kombinacija izkaže kot potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu.

Če so antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) uporabljeni sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g na dan) ali neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša.

Tako kot zaviralci ACE lahko tudi antagonistih receptorjev angiotenzina II (AIIRA), uporabljeni hkrati z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, povečajo tveganje za poslabšanje delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) in povečanje koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih, ki jim ledvice že sicer delujejo slabo. To kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med zdravljenjem jim je treba spremljati delovanje ledvic.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega 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 receptorjev angiotenzina II (AIIRA) ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA) je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki glede teratogenega tveganja po izpostavljenosti zaviralcem ACE med prvim trimesečjem niso dokončni; vendar manjšega povečanja tveganja ne moremo izključiti. Dokler ni na voljo nadzorovanih epidemioloških podatkov o tveganju z uporabo antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA), lahko za to skupino zdravil obstaja podobno tveganje. Razen, če je nadaljevanje z antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) nujno, morajo bolnice, ki načrtujejo nosečnost, preiti na antihipertenzivno zdravljenje, ki ima dokazan varnostni profil za uporabo med

nosečnostjo. Ko je nosečnost potrjena, moramo zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z nadomestnim zdravljenjem.

Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v drugem in tretjem trimesečju lahko povzroči fetotoksičnost (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznelo osifikacijo lobanje) in neonatalno toksičnost (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Ce je prišlo do izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v drugem trimesečju nosečnosti, je priporočljivo ultrazvočno pregledati delovanje ledvic in lobanjo.

Dojenčke, katerih matere so bile izpostavljene antagonistom receptorjev angiotenzina II (AIIRA), moramo opazovati zaradi hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker ni na voljo informacij glede uporabe zdravila Atacand med dojenjem, zdravila Atacand ne priporočamo. Med dojenjem ima prednost nadomestno zdravljenje z dokazanim varnostnim profilom, posebej pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivih kandesartana na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar je treba upoštevati, da se med zdravljenjem z zdravilom Atacand občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Zdravljenje hipertenzije

V kontroliranih kliničnih študijah so bili neželeni učinki blagi in prehodni. Skupna incidenca neželenih učinkov 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 kliničnih preskušanj pri hipertenzivnih bolnikih so bili neželeni učinki s cileksetilkandesartanatom opredeljeni kot incidenca neželenih učinkov s cileksetilkandesartanatom vsaj 1 % večja od tiste s placebom. Po tej opredelitvi so bili najpogostejši neželeni učinki omotica/vrtoglavica, glavobol in okužba dihal.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Pogostnosti, uporabljane v preglednicah v celotnem 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 ($< 1/10.000$).

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	intestinalni angioedem, navzea
	neznana	driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	zvišanje jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo redki	angioedem, izpuščaj, urtikarija, srbenje

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
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 zdravilo Atacand ni klinično pomembno vplivalo na običajne laboratorijske vrednosti. Opazili so majhno znižanje hemoglobina, tako kot pri drugih zaviralcih sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Atacand, po navadi ni treba rutinsko spremljati laboratorijskih vrednosti. Pri bolnikih z okvaro ledvic pa je priporočljivo redno 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 $< 1/10$)
- 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" ($\geq 1/1.000$ 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 varnostni profil cileksetilkandesartanata pri pediatričnih bolnikih ne razlikujejo bistveno od varnostnega profila pri odraslih.

Zdravljenje srčnega popuščanja

Značilnosti neželenih učinkov zdravila Atacand pri odraslih bolnikih s srčnim popuščanjem so se skladali s farmakologijo zdravila in zdravstvenim stanjem bolnikov. V kliničnem programu CHARM, v katerem so zdravilo Atacand v odmerkih do 32 mg ($n = 3.803$) primerjali s placebom ($n = 3.796$), je bil delež prekinitev zaradi neželenih učinkov v skupini s cileksetilkandesartanatom 21,0 % in v skupini s placebom 16,1 %. Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili hiperkaliemija, hipotenzija in okvara ledvic. Ti dogodki so bili bolj pogosti pri bolnikih starejših od 70 let, diabetikih ali posameznikih, ki so prejeli druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, še posebej zaviralec ACE in/ali spironolakton.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperkaliemija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	zelo redki	hiponatriemija
Bolezni živčevja	zelo redki	omotica, glavobol
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	zelo redki	intestinalni angioedem, navzea
	neznana	driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	zvišanje jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter ali hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo redki	angioedem, izpuščaj, urtikarija, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	bolečine v hrbtu, artralgijska, mialgijska
Bolezni sečil	pogosti	okvara ledvic, vključno z odpovedjo ledvic pri občutljivih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Laboratorijske preiskave

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Atacand zaradi srčnega popuščanja, sta hiperkaliemija in okvara ledvic pogosti. Priporočljivo je redno spremljanje kreatinina in kalija v serumu (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 farmakologije sta najverjetnejša glavna znaka prevelikega odmerjanja simptomatska hipotenzija in omotica. Opisani so posamezni primeri prevelikega odmerjanja (do 672 mg cileksetilkandesartanata); okrevanje odraslih bolnikov je v teh primerih potekalo brez zapletov.

Ukrepanje

Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in spremljati vitalne znake. Bolnika je treba poleči in mu dvigniti noge. Če to ne zadošča, je treba povečati volumen plazme z infuzijo, npr. z infuzijo fiziološke raztopine. Če našteti ukrepi ne zadoščajo, se lahko uporabi simpatikomimetična zdravila.

Hemodializa ne odstrani kandesartana.

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 sistema renin-angiotenzin-aldosteron in ima vlogo v patofiziologiji hipertenzije, srčnega popuščanja in drugih kardiovaskularnih bolezni. Vlogo ima tudi pri patogenezi hipertrofije in okvare končnih organov. Glavni fiziološki učinki angiotenzina II, npr. vazokonstrikcija, stimulacija aldosterona, uravnavanje homeostaze soli in vode ter stimulacija celične rasti, potekajo prek receptorjev tipa 1 (AT_1).

Farmakodinamični učinki

Cileksetilkandesartanat je predzdravilo, primerno za peroralno uporabo. Med absorpcijo iz prebavil se z estersko hidrolizo hitro spremeni v učinkovino, kandesartan. Kandesartan je antagonist receptorjev angiotenzina II (AIIIRA), selektiven za receptorje AT_1 ; nanje se veže močno in se z njih sprošča počasi. Nima agonističnega delovanja.

Kandesartan ne zavira ACE, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ne vpliva na ACE in ne stopnjuje delovanja bradikina ali snovi P. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, ki so primerjala kandesartan z zaviralci ACE, je bila incidenca kašlja manjša pri bolnikih, ki so prejeli cileksetilkandesartanat. Kandesartan se ne veže oz. ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za kardiovaskularno regulacijo. Posledica antagonizma na receptorjih angiotenzina II (AT_1) je z odmerkom povezano povečanje plazemske ravni renina, angiotenzina I in angiotenzina II ter zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona.

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija

Pri hipertenziji kandesartan povzroči od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Antihipertenzivno delovanje je posledica zmanjšane sistemske periferne upornosti, brez refleksnega povečanja srčne frekvence. Ni znakov, da bi se po prvem odmerku pojavila resna ali čezmerna hipotenzija, ali da bi se po prenehanju zdravljenja pojavil povratni učinek.

Po uporabi enkratnega odmerka cileksetilkandesartanata se antihipertenzivni učinek po navadi pojavi v 2 urah. Med stalnim zdravljenjem je večina znižanja krvnega tlaka z vsemi odmerki na splošno dosežena v štirih tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. Po ugotovitvah metaanalize je bil povprečni dodatni učinek povečanja odmerka s 16 mg na 32 mg enkrat na dan majhen. Upošteva se interindividualno variabilnost je pri nekaterih bolnikih mogoče pričakovati nadpovprečen učinek. Cileksetilkandesartanat enkrat na dan zagotavlja učinkovito in enakomerno 24-urno znižanje krvnega tlaka z majhno razliko med največjim in najmanjšim učinkom med odmernim intervalom. Antihipertenzivni učinek in prenašanje kandesartana in losartana so primerjali v dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah pri skupno 1268 bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo. Največje znižanje tlaka (sistolični/diastolični) je bilo z 32 mg cileksetilkandesartanata 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, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Če je cileksetilkandesartanat uporabljen skupaj s hidroklorotiazidom, je znižanje krvnega tlaka aditivno. Večji antihipertenzivni učinek je opazen tudi med uporabo cileksetilkandesartanata v kombinaciji z amlodipinom ali felodipinom.

Zdravila, ki blokirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, imajo pri bolnikih črne rase manj izrazit antihipertenzivni učinek (po navadi gre za populacijo z nizkim reninom) kot pri bolnikih drugih ras. To velja tudi za kandesartan. V odprtem kliničnem preskušanju pri 5.156 bolnikih z diastolično hipertenzijo je bilo znižanje krvnega tlaka med zdravljenjem s kandesartanom značilno manjše med

bolniki črne rase kot pri drugih rasah (14,4/10,3 mmHg v primerjavi z 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan poveča pretok krvi skozi ledvice in bodisi 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 antihipertenzivno zdravljenje s cileksetilkandesartanatom zmanjšalo izločanje albumina v urinu (razmerje albumin/kreatinin, povprečje 30 %, 95 % IZ: od 15 do 42 %). Trenutno ni podatkov o učinku kandesartana na napredovanje diabetične nefropatije.

Učinke odmerkov od 8 do 16 mg cileksetilkandesartanata (povprečni odmerek 12 mg), enkrat na dan, na kardiovaskularno obolevnost in umrljivost so ocenili v randomiziranem kliničnem preskušanju pri 4.937 starejših bolnikih (starih od 70 do 89 let, 21 % starih 80 let ali več) z blago do zmerno hipertenzijo; bolnike so spremljali povprečno 3,7 leta (študija SCOPE; *Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*). Bolniki so prejeli cileksetilkandesartan ali placebo, ki so ju po potrebi kombinirali z drugimi antihipertenzivi. Krvni tlak se je v skupini s kandesartanom znižal s 166/90 na 145/80 mmHg in v kontrolni skupini s 167/90 na 149/82 mmHg. Primarna končna točka, pomembni kardiovaskularni dogodki (kardiovaskularna umrljivost, možganska kap brez smrtnega izida in miokardni infarkt brez smrtnega izida), se med skupinama ni statistično značilno razlikovala. V skupini s kandesartanom so zabeležili 26,7 dogodka na 1000 bolnik-let, v kontrolni skupini pa 30,0 dogodkov na 1000 bolnik-let (relativno tveganje 0,89, 95 % IZ: od 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem 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 s samostojnim zdravljenjem pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II zato 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 blokatorjem 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.

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 cileksetilkandesartanata 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 cileksetilkandesartanata 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 cileksetilkandesartanata v razmerju 1:2: 2: 2. Za otroke s telesno maso < 50 kg so bili odmerki cileksetilkandesartanata 2, 8 ali 16 mg enkrat na dan. Za otroke s telesno maso > 50 kg so bili odmerki cileksetilkandesartanata 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 $\pm$ std. odklon je bila 12,9 $\pm$ 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 druge ras.

Srčno popuščanje

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

To je bil s placebom kontroliran program dvojno slepih študij pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem v funkcijskih razredih od II do IV po NYHA. Obsegal je tri ločene študije: CHARM-Alternative ($n = 2.028$) pri bolnikih z $LVEF \leq 40$ %, ki zaradi neprenašanja (v glavnem zaradi kašlja, 72 %) niso prejeli zaviralca ACE, CHARM-Added ($n = 2.548$) pri bolnikih z $LVEF \leq 40$ %, zdravljenih z zaviralcem ACE, in CHARM-Preserved ($n = 3.023$) pri bolnikih z $LVEF > 40$ %. Bolnike, ki so imeli izhodiščno optimalno zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja, so naključno razporedili v skupino, ki je prejela placebo ali v skupino, ki je prejela cileksetilkandesartan (s prilagajanjem odmerka od 4 mg ali 8 mg enkrat na dan do 32 mg enkrat na dan ali največjega toleriranega odmerka, povprečni odmerek 24 mg). Mediana časa spremljanja je bila 37,7 meseca. Po 6 mesecih zdravljenja je 63 % bolnikov, ki so še vedno jemali cileksetilkandesartan (89 %), uporabljalo 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 % IZ: od 0,67 do 0,89, $p < 0,001$). To ustreza zmanjšanju relativnega tveganja za 23 %. Ta končna točka se je pojavila pri 33,0 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95 % IZ: od 30,1 do 36,0), in pri 40,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95 % IZ: od 37,0 do 43,1). Absolutna razlika je bila 7,0 % (95 % IZ: od 11,2 do 2,8). Za preprečitev smrti pri enem bolniku zaradi kardiovaskularnega dogodka ali hospitalizacije zaradi zdravljenja srčnega je bilo med trajanjem študije treba zdraviti 14 bolnikov. Sestavljena končna točka umrljivosti zaradi vseh vzrokov ali prve hospitalizacije zaradi kroničnega srčnega popuščanja se je s kandesartanom prav tako značilno zmanjšala, HR 0,80 (95 % IZ: od 0,70 do 0,92, $p = 0,001$). Ta končna točka se je pojavila pri 36,6 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95 % IZ: od 33,7 do 39,7), in pri 42,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95 % IZ: od 39,6 do 45,8). Absolutna razlika je bila 6,0 % (95 % IZ: od 10,3 do 1,8). K ugodnemu učinku kandesartana sta pripomogla oba elementa te sestavljene končne točke: umrljivost in obolevnost (hospitalizacija zaradi kroničnega srčnega popuščanja). Zdravljenje s cileksetilkandesartanatom je povzročilo izboljšanje funkcijskega 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 % IZ: od 0,75 do 0,96, $p < p = 0,011$). To ustreza zmanjšanju relativnega tveganja za 15 %. Ta končna točka se je pojavila pri 37,9 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95 % IZ: od 35,2 do 40,6), in pri 42,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95 % IZ: od 39,6 do 45,1), absolutna razlika 4,4 % (95 % IZ: od 8,2 do 0,6). Za preprečitev smrti pri enem bolniku zaradi kardiovaskularnega dogodka ali hospitalizacije zaradi zdravljenja srčnega je bilo med trajanjem študije treba zdraviti 23 bolnikov. Sestavljena končna točka umrljivosti zaradi vseh vzrokov ali prve hospitalizacije zaradi kroničnega srčnega popuščanja se je s kandesartanom prav tako značilno zmanjšala, HR 0,87 (95 % IZ: od 0,78 do 0,98, $p = 0,021$). Ta končna točka se je pojavila pri 42,2 % bolnikov, ki so prejeli kandesartan (95 % IZ: od 39,5 do 45,0), in pri 46,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo (95 % IZ: od 43,4 do 48,9). Absolutna razlika je bila 3,9 % (95 % IZ: 7,8 do 0,1). K ugodnemu učinku kandesartana sta pripomogla oba elementa te sestavljene končne točke, umrljivost in obolevnost. Zdravljenje s cileksetilkandesartanatom je povzročilo izboljšanje funkcijskega 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, $p = 0,118$).

Umrljivosti zaradi vseh vzrokov ni bilo statistično pomembna v primeru ločene analize vsake od treh študij CHARM posebej. Umrljivost zaradi vseh vzrokov so ocenili tudi v skupni populaciji študij CHARM-Alternative in CHARM-Added, HR 0,88 (95 % IZ: od 0,79 do 0,98, $p = 0,018$) in v vseh treh študijah, HR 0,91 (95 % IZ: od 0,83 do 1,00, $p = 0,055$).

Ugodni učinki kandesartana so bili dosledni ne glede na starost, spol in sočasna zdravila. Kandesartan je bil učinkovit tudi pri bolnikih, ki so hkrati prejeli antagoniste adrenergičnih receptorjev beta in zaviralce ACE, koristni učinki pa so bili neodvisni od tega, ali so bolniki zaviralce ACE jemali v ciljnih odmerkih, priporočenih v smernicah za zdravljenje.

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in oslABLJENO sistolično funkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata, LVEF ≤ 40 %) kandesartan zniža sistemsko žilno upornost in pljučni kapilarni zagoditveni tlak, poveča aktivnost renina in koncentracijo angiotenzina II v plazmi in zmanjša koncentracijo aldosterona.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po peroralni uporabi se cileksetilkandesartanatom spremeni v učinkovino kandesartan. Absolutna biološka uporabnost kandesartana je po uporabi peroralne raztopine cileksetilkandesartanata približno 40 %. Relativna biološka uporabnost tablet v primerjavi z isto peroralno raztopino je približno 34 % in kaže zelo majhno variabilnost. Ocenjena absolutna biološka uporabnost tablet je tako 14 %. Povprečna največja koncentracija v serumu (C_{max}) je dosežena v 3 do 4 urah po zaužitju tablete. Koncentracija kandesartana v serumu se v območju terapevtskih odmerkov s povečevanjem odmerka povečuje linearno. V farmakokinetiki kandesartana niso ugotovili s spolom povezanih razlik. Hrana nima pomembnega vpliva na površino pod krivuljo serumske koncentracije kandesartana po času (AUC).

Kandesartan je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (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 glavnem izloči nespremenjen v urinu in žolču in se le v majhni meri odstrani s presnovo v jetrih (CYP2C9). Študije medsebojnega delovanja, ki so na voljo, ne kažejo vpliva na CYP2C9 in CYP3A4. Na osnovi *in vitro* podatkov, ne pričakujemo, da bo *in vivo* prišlo do medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova je odvisna od izoencimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Terminalni razpolovni čas kandesartana je približno 9 ur. Po več odmerkih ne pride do kopičenja.

Celotni plazemski očistek kandesartana je približno 0,37 ml/min/kg in njegov ledvični očistek je približno 0,19 ml/min/kg. V ledvicah se kandesartan izloča z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega cileksetilkandesartanata se približno 26 % odmerka izloči v urinu kot kandesartan in 7 % kot neaktivni presnovek, približno 56 % odmerka pa se pojavi v blatu kot kandesartan in 10 % kot neaktivni presnovek.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Pri starejših osebah (nad 65 let) se $C_{\max}$ v primerjavi z mladimi osebami poveča za približno 50 %, AUC pa za približno 80 %. Toda odziv krvnega tlaka in incidenca neželenih učinkov sta po določenem odmerku zdravila Atacand pri mladih in starejših bolnikih podobna (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic sta se $C_{\max}$ in AUC kandesartana med večkratnim odmerjanjem povečali za približno 50 % ($C_{\max}$) in 70 % (AUC), $t_{1/2}$ pa se ni spremenil v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic sta bili ti spremembi 50 % oz. 110 %. Terminalni $t_{1/2}$ kandesartana se je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic približno podvojil. AUC kandesartana je bil pri bolnikih na hemodializi podoben kot pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

V dveh študijah, ki sta vključevali bolnike z blago do zmerno okvaro jeter so ugotovili povečanje povprečne AUC kandesartana za približno 20 % v eni in 80 % v drugi študiji (glejte poglavje 4.2). Izkušnje 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

V klinično pomembnih odmerkih niso ugotovili nenormalnih sistemskih toksičnih učinkov ali toksičnih učinkov na ciljnih organih. V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki kandesartana pri miših, podganah, psih in opicah vplivali na ledvice in parametre rdečih krvnih celic. Kandesartan je povzročil zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan je povzročil učinke na ledvicah (npr. intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilne tubule, povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi); ti bi lahko bili sekundarni zaradi hipotenzivnega učinka, ki povzroči spremembe ledvične perfuzije. Poleg tega je kandesartan povzročil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerularnih celic. Te spremembe so ocenili za posledice farmakološkega delovanja kandesartana. Hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic pri terapevtskih odmerkih kandesartana pri človeku po vsem sodeč ni pomembna.

V predkliničnih študijah normotenzivnih neonatalnih in juvenilnih podgan je kandesartan povzročil 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.

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

Podatki testiranja mutagenosti *in vitro* in *in vivo* kažejo, da kandesartan v pogojih klinične uporabe ne deluje mutageno ali klastogeno.

Dokazov o kancerogenosti ni bilo.

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 Atacand (glejte poglavje 4.3).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
železov oksid CI 77491 (E172) (samo v 8 mg in 16 mg tabletah)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
koruzni škrob
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot PVC/PVDC: 7, 14, 28, 30, 56, 90 in 98 tablet v škatli.

HDPE vsebnik: 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

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

H/00/00228/001-003, H/00/00228/007, H/00/00228/011-013, H/00/00228/017
H/00/00228/019-021, H/00/00228/025, H/00/00228/029-031, H/00/00228/035
H/00/00228/037-039, H/00/00228/043, H/00/00228/047-049, H/00/00228/053

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.02.2000
Datum zadnjega podaljšanja: 07.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.01.2025