

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atacand 4 mg δισκία
Atacand 8 mg δισκία
Atacand 16 mg δισκία
Atacand 32 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

4 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg candesartan cilexetil.
8 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 8 mg candesartan cilexetil.
16 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 16 mg candesartan cilexetil.
32 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 32 mg candesartan cilexetil.

Έκδοχο με γνωστή δράση
4 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 93,4 mg λακτόζη μονοϋδρική.
8 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 89,4 mg λακτόζη μονοϋδρική.
16 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 81,4 mg λακτόζη μονοϋδρική.
32 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 163 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4 mg: στρογγυλά (διάμετρος 7 mm), λευκά δισκία, τα οποία φέρουν χαραγή και τα στοιχεία A/CF στη μία πλευρά και τον αριθμό 004 στην άλλη.

8 mg: στρογγυλά (διάμετρος 7 mm), ανοικτά ροζ δισκία, τα οποία φέρουν χαραγή και τα στοιχεία A/CG στη μία πλευρά και τον αριθμό 008 στην άλλη.

16 mg: στρογγυλά (διάμετρος 7 mm), ροζ δισκία, τα οποία φέρουν χαραγή και τα στοιχεία A/CH στη μία πλευρά και τον αριθμό 016 στην άλλη.

32 mg: στρογγυλά (διάμετρος 9,5 mm), ροζ δισκία, τα οποία φέρουν χαραγή και τα στοιχεία A/CL στη μία πλευρά και τον αριθμό 032 στην άλλη.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Atacand ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.
- Τη θεραπεία της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως <18 ετών.
- Τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$) όταν οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) δεν είναι ανεκτοί ή ως προσθήκη σε

θεραπεία με α-ΜΕΑ σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, παρά τη βέλτιστη θεραπεία, όταν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών δεν είναι καλώς ανεκτοί (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία στην Υπέρταση

Η συνιστώμενη αρχική δόση και η συνήθης δόση συντήρησης του Atacand είναι 8 mg μια φορά ημερησίως. Το μεγαλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μέσα σε τέσσερις εβδομάδες. Σε ορισμένους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 16 mg μια φορά ημερησίως και στην μέγιστη δόση των 32 mg μια φορά ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης του ασθενή. Το Atacand μπορεί επίσης να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Έχει αποδειχθεί ότι προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης έχει προσθετικά αντιυπερτασικά αποτελέσματα με ποικιλία δόσεων Atacand.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου

Αρχική δόση των 4 mg θα πρέπει να εξετάζεται για τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπότασης, όπως είναι οι ασθενείς με πιθανή μείωση του ενδοαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η δόση έναρξης της θεραπείας για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοδιύλιση είναι 4 mg. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από ασθενείς με πολύ σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται αρχική δόση των 4 mg μια φορά ημερησίως σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση. Το Atacand αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

Μαύροι ασθενείς

Η αντιυπερτασική δράση της καντεσαρτάνης είναι λιγότερο έντονη σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων φυλών. Συνεπώς, μπορεί να χρειάζεται συχνότερα τιτλοποίηση προς μεγαλύτερη δόση του Atacand και χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς της μαύρης φυλής σε σύγκριση με ασθενείς των άλλων φυλών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως <18 ετών:

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 4 mg μια φορά ημερησίως.

- Για ασθενείς βάρους <50 kg: Σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε ένα μέγιστο των 8 mg μία φορά ημερησίως.
- Για ασθενείς βάρους ≥ 50 kg: Σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 8 mg μία φορά ημερησίως και στη συνέχεια σε 16 mg μία φορά ημερησίως εάν χρειασθεί (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δόσεις μεγαλύτερες των 32 mg δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Το μεγαλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 4 εβδομάδες.

Για παιδιά με πιθανό μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (π.χ., ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, ιδιαίτερα εκείνοι που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία), η θεραπεία με Atacand πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη και να εξετάζεται μια χαμηλότερη δόση έναρξης από τη γενική προαναφερόμενη δόση έναρξης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Atacand δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από 30 ml/min/1,73m² (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μαύροι παιδιατρικοί ασθενείς

Η αντιυπερτασική δράση της καντεσαρτάνης είναι λιγότερο έντονη σε μαύρους ασθενείς σε σχέση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους έως <6 ετών

- Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας 1 έως <6 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.
- Το Atacand αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δοσολογία στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση του Atacand είναι 4 mg μια φορά ημερησίως. Ρύθμιση της δόσης προς μεγαλύτερες δόσεις έως τη δόση-στόχο των 32 mg (μέγιστη δόση) ή έως τη μεγαλύτερη ανεκτή δόση επιτυγχάνεται με διπλασιασμό της δόσης σε διαστήματα τουλάχιστον 2 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αξιολόγηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να περιλαμβάνει πάντα εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης παρακολούθησης της κρεατινίνης του ορού και του καλίου. Το Atacand μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλη αγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ, των β-αποκλειστών, των διουρητικών και της δακτυλίτιδας ή έναν συνδυασμό αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Το Atacand μπορεί να συγχωρηθεί με ένα αναστολέα ΜΕΑ σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια παρά τη βέλτιστη πρότυπη θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια όταν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών δεν είναι ανεκτοί. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού και του Atacand δεν συνιστάται και θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση των πιθανών οφελών και των κινδύνων (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου ή νεφρική δυσλειτουργία ή ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Atacand σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Atacand πρέπει να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο candesartan cilexetil ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση.

Παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η ταυτόχρονη χρήση του Atacand με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Νεφρική δυσλειτουργία

Όπως με άλλους παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, μεταβολές στην νεφρική λειτουργία είναι πιθανώς αναμενόμενες σε νεφροπαθείς ασθενείς που λαμβάνουν Atacand.

Όταν το Atacand χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). Σε αυτούς τους ασθενείς η ρύθμιση της δόσης του Atacand πρέπει να γίνεται με προσοχή και συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να περιλαμβάνει περιοδικούς ελέγχους της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, και στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Κατά την περίοδο της ρύθμισης της δόσης του Atacand, συνιστάται παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου του ορού. Οι κλινικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς με κρεατινίνη ορού $> 265 \mu\text{mol/l}$ ($>3 \text{ mg/dl}$).

Παιδιατρικός πληθυσμός, συμπεριλαμβανομένων παιδιατρικών ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία

Το Atacand δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη θεραπεία με έναν α-ΜΕΑ σε καρδιακή ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά της υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μπορεί να αυξηθεί όταν το Atacand χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ΜΕΑ. Ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και της καντεσαρτάνης επίσης δεν συνιστάται. Η χρήση των συνδυασμών αυτών θα πρέπει να γίνεται κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Αιμοδιύλιση

Κατά την διάρκεια της αιμοδιύλισης η αρτηριακή πίεση μπορεί να παρουσιάσει ιδιαίτερη ευαισθησία στην αναστολή των υποδοχέων AT_1 , ως αποτέλεσμα του μειωμένου όγκου πλάσματος και της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Συνεπώς, σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση, η ρύθμιση της δόσης του Atacand πρέπει να γίνεται με προσοχή και συνεχή

παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της ουρίας στο αίμα και της κρεατινίνης στον ορό, σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας επί μονήρους νεφρού.

Μεταμόσχευση νεφρού

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Atacand σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atacand ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρατηρηθεί υπόταση. Αυτό μπορεί επίσης να συμβεί σε υπερτασικούς ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, όπως αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με προσοχή και να επιχειρείται διόρθωση της υποογκαιμίας.

Για παιδιά με πιθανό μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (π.χ., ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, ιδιαίτερα εκείνοι που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία), η θεραπεία με Atacand πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη και να εξετάζεται μια χαμηλότερη δόση έναρξης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αναισθησία και χειρουργικές επεμβάσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II μπορεί να παρουσιαστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ή της χειρουργικής επέμβασης, εξ αιτίας του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Πολύ σπάνια η υπόταση μπορεί να είναι τόσο σοβαρή που να δικαιολογεί τη χρήση ενδοφλέβιων υγρών και/ή αγγειοσυσπαστικών ουσιών.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας (αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια)

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε πάσχοντες από αιμοδυναμικά σχετιζόμενη στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται στα αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η χρήση του Atacand σε αυτόν τον πληθυσμό.

Υπερκαλιαιμία

Ταυτόχρονη χορήγηση του Atacand με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα μαγειρικού άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. ηπαρίνη) ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα σε υπερτασικούς ασθενείς. Παρακολούθηση του καλίου πρέπει να γίνεται ανάλογα με την περίπτωση.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν Atacand μπορεί να παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στο πλάσμα. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, καλιοσυντηρητικού διουρητικού (π.χ. σπειρονολακτόνη) και Atacand δεν συνιστάται και πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους και του κινδύνου.

Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκειμένη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανόμενης της στένωσης νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα αυτό έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή, σπάνια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα

παρόμοιας δράσης με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Όπως και με κάθε άλλον αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική αγγειακή εγκεφαλική νόσο μπορεί να καταλήξει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η αντιυπερτασική δράση της καντεσαρτάνης μπορεί να ενισχυθεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητα να χαμηλώνουν την αρτηριακή πίεση, είτε αν συνταγογραφηθούν ως αντιυπερτασικά είτε για άλλες ενδείξεις.

Το Atacand περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται αναγκαία, οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μετατάσσονται σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστωθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, αν κρίνεται κατάλληλο, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Σε ασθενείς μετά την εμμηναρχή το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης πρέπει να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Πρέπει να δίνεται επαρκής πληροφόρηση και/ή να λαμβάνονται μέτρα για την πρόληψη του κινδύνου έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Στις ουσίες που έχουν μελετηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες περιλαμβάνονται η υδροχλωροθειαζίδη, η βαρφαρίνη, η διγοξίνη, τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (π.χ. αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη), η γλιβενκλαμίδα, η νιφεδιπίνη και η εναλαπρίλη. Δεν έχουν διαπιστωθεί κλινικώς σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων μαγειρικού αλάτος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την παρακολούθηση του καλίου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και της τοξικότητας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ. Παρόμοια δράση μπορεί να παρατηρηθεί με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Δεν συνιστάται η χρήση καντεσαρτάνης μαζί με λίθιο. Εάν ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Όταν ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (πχ: εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να συμβεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης.

Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και σε αύξηση του καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπαρκή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται αρκετά και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά, στη συνέχεια.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχών αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρénης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν ήταν καθοριστικά. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, μπορεί να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτήν την τάξη φαρμάκων. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μετατάσσονται σε εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία για την οποία έχει αποδειχθεί το προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης θεωρείται ουσιώδης. Εάν επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II πρέπει να διακοπεί άμεσα και, ενδεχομένως, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στους ανθρώπους (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαμία) (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση έκθεσης σε ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την χρήση του Atacand κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το Atacand δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ειδικά κατά τη γαλουχία νεογνού ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της καντεσαρτάνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη ή κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atacand.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Θεραπεία της Υπέρτασης

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές. Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών δεν φάνηκε να έχει σχέση με τη δόση ή την ηλικία. Οι

περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών με το candesartan cilexetil (3,1%) ήταν ανάλογες με αυτές του placebo (3, 2%).

Κατά την ανάλυση δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς, τα ανεπιθύμητα συμβάντα με το candesartan cilexetil, ορίστηκαν βάσει συχνότητας εμφάνισης του ανεπιθύμητου συμβάντος με το candesartan cilexetil κατά τουλάχιστον 1% μεγαλύτερης από την συχνότητα εμφάνισης που παρατηρείται με το εικονικό φάρμακο. Με αυτόν τον ορισμό, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία και λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται στους πίνακες της παραγράφου 4.8 είναι: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη του αναπνευστικού
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπερκαλιαιμία, υπονατρίαμια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ σπάνιες	Ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες	Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ σπάνιες	Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας σε επίοσους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4)

Εργαστηριακά ευρήματα

Γενικά, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του Atacand στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους. Όπως και με άλλους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έχουν παρατηρηθεί μικρές μειώσεις της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Για τους ασθενείς που παίρνουν Atacand συνήθως δεν είναι απαραίτητοι οι έλεγχοι ρουτίνας των εργαστηριακών παραμέτρων. Εν τούτοις, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στον ορό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του candesartan cilexetil παρακολουθήθηκε σε 255 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως <18 ετών, κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης αποτελεσματικότητας 4 εβδομάδων και μιας μονοετούς ανοικτής μελέτης (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε όλες σχεδόν τις διαφορετικές κατηγορίες οργάνων συστήματος, η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων στα παιδιά βρίσκεται στο εύρος συχνές/όχι συχνές. Ενώ η φύση και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων συμβάντων είναι

παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων (βλέπε τον παραπάνω πίνακα), η συχνότητα όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων είναι υψηλότερη στα παιδιά και τους εφήβους, ιδιαίτερα:

- Ο πονοκέφαλος, η ζάλη και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι “πολύ συχνές” (δηλαδή $\geq 1/10$) στα παιδιά και “συχνές” ($\geq 1/100$ έως $<1/10$) στους ενήλικες
- Ο βήχας είναι “πολύ συχνός” (δηλαδή $\geq 1/10$) στα παιδιά και “πολύ σπάνιος” ($<1/10.000$) στους ενήλικες
- Το εξάνθημα είναι “συχνό” (δηλαδή $\geq 1/100$ έως $<1/10$) στα παιδιά και “πολύ σπάνιο” ($<1/10.000$) στους ενήλικες
- Η υπερκαλιαιμία, η υπονατριαιμία και η μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία είναι “όχι συχνές” ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$) στα παιδιά και “πολύ σπάνιες” ($<1/10.000$) στους ενήλικες
- Η φλεβοκομβική αρρυθμία, η ρινοφαρυγγίτιδα, η πυρεξία είναι “συχνές” (δηλαδή $> 1/100$ έως $<1/10$) και το στοματοφαρυγγικό άλγος είναι “πολύ συχνό” (δηλαδή $\geq 1/10$) στα παιδιά, αλλά κανένα δεν αναφέρεται στους ενήλικες. Ωστόσο, αυτές είναι προσωρινές και διαδεδομένες ασθένειες της παιδικής ηλικίας.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για το candesartan cilexetil σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν διαφέρει σημαντικά από το προφίλ ασφάλειας των ενηλίκων.

Θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Atacand σε ενήλικες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σε συμφωνία με τις φαρμακολογικές επιδράσεις του φαρμάκου και την κατάσταση της υγείας του ασθενή. Στο κλινικό πρόγραμμα CHARM που συνέκρινε το Atacand σε δόσεις έως 32 mg (n=3.803) με εικονικό φάρμακο (n=3.796), 21% των ασθενών της ομάδας του candesartan cilexetil και 16,1% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου διέκοψε τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία.

Αυτά τα συμβάματα ήταν πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών, διαβητικούς ή άτομα που λάμβαναν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συγκεκριμένα αναστολέα του ΜΕΑ και/ή σπειρονολακτόνη.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπερκαλιαιμία
	Πολύ σπάνιες	Υπονατριαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Ζάλη, κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ σπάνιες	Ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες	Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας σε επιρρεπείς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4)

Εργαστηριακά ευρήματα

Η υπερκαλιαιμία και η νεφρική δυσλειτουργία είναι συχνές σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται Atacand για την ένδειξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων κρεατινίνης και καλίου στον ορό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Με βάση τα φαρμακολογικά δεδομένα, η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας πιθανόν να είναι συμπτωματική υπόταση και ζάλη. Σε μεμονωμένα περιστατικά υπερδοσολογίας (με δόση candesartan cilexetil έως 672 mg) σε μια ανάνηψη ενήλικου ασθενούς επιτεύχθηκε χωρίς επιπλοκές.

Αντιμετώπιση

Εάν εμφανιστούν συμπτώματα υπότασης, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται ύπτιος με τα πόδια σε υψηλότερο επίπεδο. Επί ανεπαρκούς αποτελέσματος, πρέπει να αυξηθεί ο όγκος του πλάσματος, π.χ. με την έγχυση ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Αν τα προαναφερόμενα μέτρα δεν είναι επαρκή, μπορεί να δοθούν συμπαθητικομιμητικά φάρμακα.

Η καντεσαρτάνη δεν αποβάλλεται με την αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, απλοί, κωδικός ATC: C09CA06

Μηχανισμός Δράσης

Η αγγειοτενσίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών. Παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεση της υπέρτροφιας και βλάβης των τελικών οργάνων - στόχων της υπέρτασης. Οι κύριες φυσιολογικές δράσεις της

αγγειοτενσίνης II, όπως αγγειοσύσπαση, διέγερση παραγωγής αλδοστερόνης, ρύθμιση της ομοιοστασίας άλατος/ύδατος και διέγερση της αύξησης των κυττάρων, πραγματοποιούνται μέσω των υποδοχέων τύπου I (AT₁).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το candesartan cilexetil είναι ένα προφάρμακο κατάλληλο για από του στόματος χορήγηση. Μετατρέπεται ταχέως στη δραστική ουσία, καντεσαρτάνη, με υδρόλυση του εστέρα κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η καντεσαρτάνη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων AT₁ της αγγειοτενσίνης II, με ισχυρή σύνδεση και βραδεία αποδέσμευση από τον υποδοχέα. Δεν έχει δράση διεγέρτη.

Η καντεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ, το οποίο ένζυμο μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και διασπά την βραδυκίνη. Δεν υπάρχει καμία δράση στο ΜΕΑ ούτε ενίσχυση της δράσης της βραδυκίνης ή της ουσίας P. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που συγκρίθηκε η καντεσαρτάνη με αναστολείς του ΜΕΑ, η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έπαιρναν candesartan cilexetil. Η καντεσαρτάνη δεν συνδέεται, ούτε αποκλείει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων, που είναι γνωστό ότι παίζουν κάποιο σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων AT₁, της αγγειοτενσίνης II έχει σαν αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της ρενίνης, της αγγειοτενσίνης I και αγγειοτενσίνης II και μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υπέρταση

Στην υπέρταση, η καντεσαρτάνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος. Η αντιυπερτασική του δράση οφείλεται στη μείωση των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων, χωρίς αντανακλαστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για σοβαρή ή υπερβολικού βαθμού υπόταση "πρώτης δόσης" ή φαινόμενο rebound μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μετά από χορήγηση μιας μεμονωμένης δόσης candesartan cilexetil, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται κατά κανόνα εντός 2 ωρών. Με την συνεχιζόμενη θεραπεία, η μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης, επιτυγχάνεται γενικά, με κάθε δοσολογικό σχήμα, εντός τεσσάρων εβδομάδων και διατηρείται σ' όλη τη διάρκεια της μακρόχρονης χορήγησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης, το μέσο επιπρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα από την αύξηση της δόσης από 16 mg σε 32 mg μια φορά ημερησίως ήταν μικρό. Λαμβάνοντας υπόψη τη διαφορά ανταπόκρισης από άτομο σε άτομο, σε κάποιους ασθενείς αναμένεται αποτέλεσμα μεγαλύτερο του μέσου όρου. Το candesartan cilexetil χορηγούμενο μία φορά ημερησίως εξασφαλίζει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για διάστημα 24 ωρών με μικρή διαφορά μεταξύ του μέγιστου και ελάχιστου αποτελέσματος μεταξύ των δόσεων. Η αντιυπερτασική δράση και η ανεκτικότητα της καντεσαρτάνης και της λοσαρτάνης συγκρίθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες σε σύνολο 1.268 ασθενών με ήπια έως μέτρια υπέρταση. Η ελάχιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) ήταν 13,1/10,5 mmHg με το candesartan cilexetil 32 mg χορηγούμενο μια φορά ημερησίως και 10,0/8,7 mmHg με το μετά καλίου άλας του losartan 100 mg χορηγούμενο μία φορά ημερησίως (διαφορά στην μείωση της αρτηριακής πίεσης 3,1/1,8 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Όταν το candesartan cilexetil χορηγείται μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική. Παρατηρείται, επίσης, αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης όταν το candesartan cilexetil συνδυάζεται με αμλοδιπίνη ή φελοδιπίνη.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν λιγότερο έντονη αντιυπερτασική δράση σε ασθενείς της μαύρης φυλής (πληθυσμός με συνήθως χαμηλά επίπεδα ρενίνης) σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων φυλών. Το ίδιο συμβαίνει και με την καντεσαρτάνη. Σε μια ανοικτή μελέτη κλινικής εμπειρίας σε 5.156 ασθενείς με διαστολική υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη θεραπεία με καντεσαρτάνη ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς της μαύρης φυλής από ό,τι σε ασθενείς των άλλων φυλών (14,4/10,3 mmHg έναντι 19,0/12,7 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Η καντεσαρτάνη αυξάνει τη νεφρική αιματική ροή και διατηρεί ή αυξάνει το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης, ενώ οι νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και το κλάσμα διήθησης μειώνονται. Σε μια κλινική μελέτη διάρκειας 3 μηνών σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η αντιυπερτασική αγωγή με candesartan cilexetil μείωσε την απέκκριση πρωτεϊνών από τα ούρα (μέση αναλογία πρωτεΐνης/κρεατινίνης 30%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 15-42%). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της καντεσαρτάνης στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η επίδραση του candesartan cilexetil σε δόσεις 8-16 mg (μέση δόση 12 mg) εφάπαξ ημερησίως, στην νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 4.937 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70-89 ετών, 21% ηλικίας 80 ετών ή και μεγαλύτερης) με ήπια έως μέτρια υπέρταση, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για μέσο διάστημα 3,7 έτη (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Οι ασθενείς έλαβαν candesartan cilexetil ή εικονικό φάρμακο μαζί με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία, που προστέθηκε όταν ήταν αναγκαίο. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 166/90 σε 145/80 mmHg στην ομάδα της καντεσαρτάνης και από 167/90 σε 149/82 mmHg στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο, μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα (θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Υπήρξαν 26,7 περιστατικά ανά 1000 έτη-ασθενείας (patient-years) στην ομάδα του candesartan cilexetil σε σύγκριση με 30,0 περιστατικά ανά 1000 έτη-ασθενείας (patient-years) στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0.89%, 95% CI 0,75 έως 1,06, p=0,19).

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός - υπέρταση

Η αντιυπερτασική δράση της καντεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως <6 ετών και 6 έως <17 ετών σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές πολυκεντρικές μελέτες κυμαινόμενης δόσης 4 εβδομάδων.

Στα παιδιά ηλικίας 1 έως <6 ετών, 93 ασθενείς, εκ των οποίων το 74% έπασχε από νεφρική νόσο, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν candesartan cilexetil από του στόματος εναιώρημα σε δόσεις 0,05, 0,20 ή 0,40 mg/kg μία φορά ημερησίως. Η κύρια μέθοδος ανάλυσης ήταν η κλίση της μεταβολής της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) σε συνάρτηση με τη δόση. Η συστολική (ΣΑΠ) και η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) μειώθηκαν κατά 6,0/5,2 με 12,0/11,1 mmHg από την αρχική τιμή και για τις τρεις δόσεις candesartan cilexetil. Ωστόσο, δεδομένου ότι δεν υπήρχε ομάδα εικονικού φαρμάκου, το πραγματικό μέγεθος της επίδρασης στην αρτηριακή πίεση παραμένει αβέβαιο, γεγονός που καθιστά δύσκολη την οριστική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Στα παιδιά ηλικίας 6 έως <17 ετών, 240 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο ή χαμηλές, μεσαίες ή υψηλές δόσεις candesartan cilexetil σε αναλογία 1: 2: 2: 2. Για τα παιδιά που ζύγιζαν <50 kg, οι δόσεις της καντεσαρτάνης ήταν 2, 8 ή 16 mg μία φορά ημερησίως. Στα παιδιά που ζύγιζαν > 50 kg, οι δόσεις του candesartan cilexetil ήταν 4, 16 ή 32 mg μία φορά ημερησίως. Η καντεσαρτάνη σε αθροιστικές δόσεις μείωσε την SiSBP κατά 10,2 mmHg (P <0,0001) και την SiDBP (P = 0,0029) κατά 6,6 mmHg, από την αρχική τιμή. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, υπήρχε επίσης μια μείωση της τάξης των 3,7 mmHg στην SiSBP (p = 0,0074) και 1,80 mmHg στην SiDBP (p = 0,0992) από την αρχική τιμή. Παρά τη μεγάλη δράση του εικονικού φαρμάκου, όλες οι μεμονωμένες δόσεις καντεσαρτάνης (και όλες οι δόσεις μαζί) ήταν σημαντικά ανώτερες του εικονικού φαρμάκου. Η μέγιστη ανταπόκριση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στα παιδιά κάτω και άνω των 50 kg επιτεύχθηκε με τις δόσεις των 8 και 16 mg, αντίστοιχα, και το αποτέλεσμα σταθεροποιήθηκε μετά από αυτό το σημείο.

Από εκείνους που συμμετείχαν, το 47 % ήταν μαύροι ασθενείς και το 29 % ήταν κορίτσια. Η μέση ηλικία +/- SD ήταν 12,9 +/- 2,6 έτη. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως <17 ετών υπήρχε μια τάση για μικρότερη επίδραση επί της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ήταν μαύροι.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η θεραπεία με το candesartan cilexetil μειώνει τη θνησιμότητα, μειώνει τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και βελτιώνει τα συμπτώματα σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας όπως αποδεικνύεται από το κλινικό πρόγραμμα Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Αυτό το διπλά-τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο, κλινικό πρόγραμμα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II-IV κατά NYHA αποτελείτο από τρεις ξεχωριστές μελέτες: CHARM - Alternative (Εναλλακτική αγωγή) (n=2.028) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ≤40% που δεν έλαβαν αναστολέα ΜΕΑ λόγω δυσανεξίας (κυρίως εξαιτίας του βήχα, 72%), CHARM-Added (Προστιθέμενη αγωγή) (n=2.548) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ≤40% που έλαβαν αναστολέα ΜΕΑ και την CHARM-Preserved (Διατηρημένη λειτουργία αριστερής κοιλίας) (n=3.023) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης >40%. Ασθενείς σε βέλτιστη θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή candesartan cilexetil (με ρύθμιση της δόσης από 4 mg ή 8 mg μία φορά ημερησίως σε 32 mg μία φορά ημερησίως ή έως τη μέγιστη ανεκτή δόση, μέση δόση 24 mg) και παρακολούθηθηκαν για μια μέση διάρκεια 37,7 μήνες. Μετά από 6 μήνες θεραπείας το 63% των ασθενών που εξακολουθούσε να λαμβάνει candesartan cilexetil (89%) ελάμβανε τη δόση-στόχο των 32 mg.

Στην CHARM-Alternative το σύνθετο τελικό σημείο, θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή πρώτη νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκε σημαντικά με την καντεσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,77 (95% CI: 0,67-0,89, p<0,001). Αυτό αντιστοιχεί σε μια μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 23%. Από τους ασθενείς υπό καντεσαρτάνη 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) και από τους ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) υπήρξε απόλυτη διαφορά 7,0% (95% CI: 11,2-2,8) όσον αφορά το τελικό σημείο. Δεκατέσσερις ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν θεραπεία για όλη τη διάρκεια της μελέτης, ώστε να προληφθεί ένας θάνατος από καρδιαγγειακή αιτιολογία ή νοσηλεία για θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας ενός ασθενούς. Το σύνθετο τελικό σημείο, θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας ή η πρώτη

νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκε επίσης σημαντικά με την καντεσαρτάνη αναλογία σχετικού κινδύνου 0,80 (95%CI: 0,70-0,92, $p=0,001$). Από τους ασθενείς υπό καντεσαρτάνη 36,6% (95%CI: 33,7-39,7) και από τους ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο 42,7% (95%CI: 39,6-45,8) υπήρξε απόλυτη διαφορά 6,0% (95%CI: 10,3-1,8) όσον αφορά αυτό το τελικό σημείο. Και οι δύο παράμετροι του σύνθετου τελικού σημείου, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα (νοσηλεία λόγω της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας) συντελούν στα θετικά αποτελέσματα της καντεσαρτάνης. Η θεραπεία με candesartan cilexetil επέφερε βελτίωση της κατηγορίας κατά NYHA ($p=0,008$).

Στην CHARM-Added το σύνθετο τελικό σημείο, θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή πρώτη νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκε σημαντικά με την καντεσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,85, (95%CI: 0,75-0,96, $p=0,011$). Αυτό αντιστοιχεί σε σχετική μείωση του κινδύνου 15%. Από τους ασθενείς υπό καντεσαρτάνη 37,9% (95%CI: 35,2-40,6) και από τους ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο 42,3% (95%CI: 39,6-45,1) υπήρξε απόλυτη διαφορά 4,4% (95%CI: 8,2-0,6) όσον αφορά το τελικό αυτό σημείο. Είκοσι τρεις ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν θεραπεία για όλη τη διάρκεια της μελέτης, ώστε να προληφθεί ένας θάνατος από καρδιαγγειακή αιτιολογία ή νοσηλεία για θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας ενός ασθενούς. Το σύνθετο τελικό σημείο, θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας ή η πρώτη νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκε επίσης σημαντικά με την καντεσαρτάνη, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,87 (95%CI: 0,78-0,98, $p=0,021$). Από τους ασθενείς υπό καντεσαρτάνη 42,2% (95%CI: 39,5-45,0) και από τους ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο 46,1% (95%CI: 43,4-48,9) υπήρξε απόλυτη διαφορά 3,9% (95%CI: 7,8-0,1). όσον αφορά το τελικό αυτό σημείο. Και οι δύο παράμετροι του σύνθετου τελικού σημείου, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα, συντελούν στα θετικά αποτελέσματα της καντεσαρτάνης. Η θεραπεία με candesartan cilexetil επέφερε βελτίωση της κατηγορίας κατά NYHA ($p=0,020$).

Στην CHARM-Preserved το σύνθετο τελικό σημείο, θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή πρώτη νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας δεν μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,89 (95%CI: 0,77-1,03, $p=0,118$).

Η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας δεν ήταν στατιστικώς σημαντική, όταν εξετάστηκε σε κάθε μία από τις τρεις υπομελέτες του κλινικού προγράμματος CHARM. Εντούτοις, η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας αξιολογήθηκε επίσης στο σύνολο των ασθενών από τις CHARM-Alternative και CHARM-Added, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,88 (95%CI: 0,79-0,98, $p=0,018$) καθώς και από τις τρεις υπομελέτες, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,91 (95%CI: 0,83-1,00, $p=0,055$).

Η ευεργετική δράση της καντεσαρτάνης ήταν σταθερή, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο και συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Η καντεσαρτάνη ήταν επίσης αποτελεσματικό σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχρόνως β-αποκλειστές και αναστολείς ΜΕΑ, και το όφελος επετεύχθη είτε οι ασθενείς ελάμβαναν αναστολείς ΜΕΑ στις δόσεις που συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, είτε όχι.

Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$), η καντεσαρτάνη ελαττώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και την πίεση εσφίγνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, ενισχύει τη δράση της ρενίνης στο πλάσμα, αυξάνει τη συγκέντρωση της αγγειοτενσίνης II και μειώνει τα επίπεδα της αλδοστερόνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά την από του στόματος χορήγηση το candesartan cilexetil μετατρέπεται στην δραστική ουσία καντεσαρτάνη. Μετά από τη λήψη πόσιμου διαλύματος candesartan cilexetil η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης είναι περίπου 40%. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα την καντεσαρτάνη υπό την μορφή δισκίων συγκριτικά με το πόσιμο διάλυμα είναι περίπου 34%, με πολύ μικρή μεταβλητότητα. Συνεπώς, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου εκτιμάται 14%. Η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στον ορό επιτυγχάνεται 3-4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Οι συγκεντρώσεις της καντεσαρτάνης στον ορό αυξάνουν γραμμικά με την αύξηση των δόσεων εντός του θεραπευτικού

εύρους. Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη φαρμακοκινητική της καντεσαρτάνης που να σχετίζονται με το γένος (φύλο). Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της καντεσαρτάνης στον ορό σε σχέση με το χρόνο (AUC) δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή.

Η καντεσαρτάνη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περισσότερο από 99%). Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της καντεσαρτάνης είναι 0,1-1/kg.

Η βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η καντεσαρτάνη αποβάλλεται αμετάβλητη κυρίως με τα ούρα και τη χολή και σε μικρό μόνο ποσοστό αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού (CYP2C9). Υπάρχουσες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν δείχνουν κάποια δράση στα CYP2C9 και CYP3A4. Σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα, δεν αναμένεται να παρατηρηθεί *in vivo* αλληλεπίδραση με δραστικές ουσίες των οποίων ο μεταβολισμός εξαρτάται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της καντεσαρτάνης είναι περίπου 9 ώρες. Δεν υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

Η συνολική κάθαρση της καντεσαρτάνης από το πλάσμα είναι περίπου 0,37 ml/min/kg, με τιμή νεφρικής κάθαρσης περίπου 0,19 ml/min/kg. Η νεφρική απέκκριση της καντεσαρτάνης πραγματοποιείται τόσο με πειραματική διήθηση όσο και με ενεργητική σωληναριακή έκκριση. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης candesartan cilexetil ραδιοσημασμένου με ¹⁴C, το 26% περίπου της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σαν καντεσαρτάνη και 7% υπό τη μορφή ανενεργού μεταβολίτη, ενώ το 56% περίπου της δόσης ανιχνεύεται στα κόπρανα σαν καντεσαρτάνη και 10% υπό τη μορφή ανενεργού μεταβολίτη.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές ομάδες πληθυσμού

Στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών) η C_{max} και η AUC της καντεσαρτάνης είναι αυξημένες περίπου κατά 50% και 80% αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα νεαρής ηλικίας. Ωστόσο, η ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, για μία δεδομένη δόση Atacand, είναι παρόμοιες σε νέους και ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριο βαθμού νεφρική δυσλειτουργία η C_{max} και η AUC της καντεσαρτάνης αυξήθηκαν κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων περίπου 50% και 70%, αντίστοιχα, αλλά ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) παρέμεινε αμετάβλητος, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ανάλογες αλλαγές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν περίπου 50% και 110%, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της καντεσαρτάνης ήταν περίπου διπλάσιος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η AUC της καντεσαρτάνης σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση ήταν παρόμοια με των ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Σε δύο μελέτες, που περιλαμβάνουν και οι δύο ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, υπήρξε αύξηση της μέσης AUC της καντεσαρτάνης περίπου κατά 20% στη μία μελέτη και 80% στην άλλη μελέτη (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία από ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της καντεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως <6 ετών και 6 έως <17 ετών σε δύο φαρμακοκινητικές μελέτες εφάπαξ δόσης.

Στα παιδιά ηλικίας 1 έως <6 ετών, 10 παιδιά βάρους 10 έως <25 kg έλαβαν μία εφάπαξ δόση 0,2 mg/kg ως από του στόματος εναιώρημα. Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της C_{max} και της AUC με την ηλικία ή το βάρος. Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα κάθαρσης, επομένως δεν είναι γνωστή η πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ κάθαρσης και βάρους/ηλικίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Σε παιδιά ηλικίας 6 έως <17 ετών, 22 παιδιά έλαβαν μία εφάπαξ δόση 16 mg. Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της C_{max} και της AUC με την ηλικία. Ωστόσο, το βάρος φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με

την C_{max} ($p=0,012$) και την AUC ($p=0,011$). Δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα κάθαρσης, επομένως δεν είναι γνωστή η πιθανότητα συσχέτισης της κάθαρσης με το βάρος/ηλικία σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τα παιδιά ηλικίας >6 ετών είχαν έκθεση παρόμοια με τους ενήλικες στους οποίους δόθηκε η ίδια δόση.

Η φαρμακοκινητική του candesartan cilexetil δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας <1 έτους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κατά τη χορήγηση συνήθων κλινικά δόσεων δεν υπήρξε ένδειξη συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας στα όργανα στόχους. Σε προ κλινικές μελέτες για την ασφάλεια που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα (ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους), η καντεσαρτάνη χορηγούμενη σε υψηλές δόσεις παρουσίασε τις ακόλουθες επιδράσεις στους νεφρούς και στα χαρακτηριστικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η καντεσαρτάνη προκάλεσε μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Η επίδραση της καντεσαρτάνης στους νεφρούς (όπως διάμεσος νεφρίτιδα, διάταση σωληναρίων, βασεοφιλική απεικόνιση των κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων, αύξηση των συγκεντρώσεων ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) μπορεί να είναι επακόλουθο της υποτασικής δράσης, που οδηγεί σε μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης. Επιπλέον, η καντεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές θεωρείται ότι προκλήθηκαν από την φαρμακολογική δράση της καντεσαρτάνης. Η υπερπλασία/υπερτροφία των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής δεν φαίνεται να είναι κλινικής σημασίας, όταν η καντεσαρτάνη χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο.

Σε προκλινικές μελέτες σε νεογμούς και νεαρούς αρουραίους με φυσιολογική πίεση, η καντεσαρτάνη προκάλεσε μείωση στο σωματικό βάρος και το βάρος της καρδιάς. Όπως στα ενήλικα ζώα, τα αποτελέσματα αυτά θεωρούνται ότι προκύπτουν από την φαρμακολογική δράση της καντεσαρτάνης. Στη χαμηλότερη δόση των 10 mg/kg η έκθεση στην καντεσαρτάνη ήταν μεταξύ 12 και 78 φορές τα επίπεδα που βρέθηκαν σε παιδιά ηλικίας 1 έως <6 ετών που έλαβαν candesartan cilexetil σε δόση 0,2 mg/kg και 7 έως 54 φορές εκείνα που βρέθηκαν στα παιδιά ηλικίας 6 έως <17 ετών που έλαβαν candesartan cilexetil σε δόση 16 mg. Καθώς δεν αναγνωρίστηκε όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα σε αυτές τις μελέτες, το περιθώριο ασφαλείας για τις επιπτώσεις στο βάρος της καρδιάς και η κλινική σημασία του ευρήματος είναι άγνωστη.

Σε προχωρημένη εγκυμοσύνη έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα (βλέπε παράγραφο 4.6).

Στοιχεία από *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξογένεσης δείχνουν ότι η καντεσαρτάνη δεν ασκεί μεταλλαξιογόνο δράση ή επίταση των διεργασιών μίτωσης, κατά την κλινική χρήση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις καρκινογένεσης.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην *in utero* ανάπτυξη των νεφρών. Ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε μη φυσιολογική ανάπτυξη των νεφρών στα πολύ νεαρά ποντίκια. Η χορήγηση φαρμάκων που δρουν απευθείας στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να μεταβάλει τη φυσιολογική νεφρική ανάπτυξη. Ως εκ τούτου, τα παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν πρέπει να λαμβάνουν Atacand (βλέπε παράγραφο 4.3).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καρμελλόζη ασβεστιούχος

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Οξείδιο σιδήρου, CI 77491 (E172) (μόνο για τα δισκία 8 mg, 16 mg και 32 mg)

Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό
Άμυλο αραβοσίτου
Πολυαιθυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης PVC/PVDC των 7, 14, 15, 15x1 (μονάδα εφάπαξ δόσης), 20, 28, 30, 30x1 (μονάδα εφάπαξ δόσης), 50, 50x1 (μονάδα εφάπαξ δόσης), 56, 90, 98, 98x1 (μονάδα εφάπαξ δόσης), 100 και 300 δισκίων.

HDPE φιάλη των 100 και 250 δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca A.E.
Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών
151 25 Μαρούσι
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο {ονομασία του Κράτους Μέλους/Εθνικού Οργανισμού (σύνδεσμος)}