

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atacand® Δισκία 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg και 32 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg ή 32 mg candesartan cilexetil.

Για τα έκδοχα, βλ.6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Atacand® 2 mg: Στρογγυλά (διάμετρος 7mm), λευκά δισκία

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

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

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

Atacand 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

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ιδιοπαθής υπέρταση

Θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$), ως προσθήκη σε θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ (α -ΜΕΑ) ή σε ασθενείς με δυσανεξία στους α - ΜΕΑ (βλ. παρ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία στην υπέρταση

Η συνιστώμενη δόση του Atacand για την έναρξη της θεραπείας και η συνήθης δόση συντήρησης είναι 8 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 16 mg μια φορά την ημέρα. Εάν η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμιστεί ικανοποιητικά μετά από διάστημα 4 εβδομάδων με 16 mg μία φορά την ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω στην μέγιστη δόση των 32 mg μια φορά την ημέρα (βλ. λήμμα 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες). Εάν ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης δεν επιτευχθεί και με τη δόση αυτή, θα πρέπει να εξετασθούν εναλλακτικές θεραπείες.

Η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης του ασθενή. Το μεγαλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε διάστημα 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

Χορήγηση στους ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για την έναρξη της θεραπείας στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Χορήγηση σε ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου

Δόση 4 mg για την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται για τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπότασης, όπως είναι οι ασθενείς με πιθανή μείωση του ενδοαγγειακού όγκου (βλ. επίσης 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η δόση έναρξης της θεραπείας για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοδιύλιση είναι 4 mg. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ($Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$). Βλέπε λήμμα 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, συνιστάται για έναρξη της θεραπείας η δόση των 2 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Συγχορήγηση ενός διουρητικού της κατηγορίας των θειαζιδών όπως η υδροχλωροθειαζίδα με Atacand έχει αποδειχτεί ότι έχει επιπρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Χορήγηση σε ασθενείς της Μαύρης Φυλής

Η αντιυπερτασική δράση του candesartan είναι μειωμένη στους ασθενείς της μαύρης φυλής σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων φυλών. Συνεπώς, μπορεί να αναμένεται συχνότερα τιτλοποίηση της δόσης του Atacand προς υψηλότερες δόσεις και συγχορήγηση και άλλου αντιυπερτασικού για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης των ασθενών της μαύρης φυλής σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων φυλών (βλέπε λήμμα 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Δοσολογία στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνήθης συνιστώμενη δόση του Atacand για την έναρξη της θεραπείας είναι 4 mg μια φορά την ημέρα. Ρύθμιση της δόσης προς μεγαλύτερες δόσεις έως τη δόση-στόχο των 32 mg ή έως τη μεγαλύτερη ανεκτή δόση επιτυγχάνεται με διπλασιασμό της δόσης σε διαστήματα τουλάχιστον 2 εβδομάδων (βλ. λήμμα 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για την έναρξη της θεραπείας στους ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, νεφρική ανεπάρκεια ή ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Το Atacand μπορεί να συγχορηγηθεί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ, β-αποκλειστών, διουρητικών και δακτυλίτιδας ή συνδυασμών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. επίσης λήμμα 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Atacand μπορούν να λαμβάνονται μια φορά ημερησίως είτε κατά τη διάρκεια των γευμάτων, είτε ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Atacand σε παιδιά και εφήβους

(κάτω των 18 ετών).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο candesartan cilexetil ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
Κύηση και γαλουχία (βλέπε λήμμα 4.6 Κύηση και Γαλουχία).
Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και/ή χολόσταση.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική ανεπάρκεια

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

Όταν το Atacand χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (CL_{creatinine} < 15ml/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 θα 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 αύξησης 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 > 3 mg/dl (>265 μmol/L).

Συγχορήγηση με α-MEA στην καρδιακή ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα νεφρικής δυσλειτουργίας και υπερκαλιαιμίας, μπορεί να αυξηθεί όταν το candesartan χορηγείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα MEA (βλ. παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Ασθενείς που λαμβάνουν μια τέτοια θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και με προσοχή.

Αιμοδιύλιση

Κατά την διάρκεια της αιμοδιύλισης η αρτηριακή πίεση μπορεί να παρουσιάσει ιδιαίτερη ευαισθησία στην αναστολή των υποδοχέων AT₁, ως αποτέλεσμα του μειωμένου όγκου πλάσματος και της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-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

Φάρμακα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA), 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. Παρόμοια δράση αναμένεται και με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση Atacand σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atacand ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρατηρηθεί υπόταση. Όπως περιγράφεται και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, 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.

Αναισθησία και χειρουργικές επεμβάσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II μπορεί να παρουσιαστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ή της χειρουργικής επέμβασης, εξ' αιτίας του

αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. 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-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η χρήση του Atacand σ'αυτούς τους ασθενείς.

Υπερκαλιαιμία

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε από τη χρήση άλλων φαρμάκων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, ταυτόχρονη χορήγηση του Atacand με καλιοπροστατευτικά 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.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν Atacand μπορεί να παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atacand ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα, ιδιαίτερα όταν συγχρηγούνται αναστολείς MEA με καλιοπροστατευτικά διουρητικά, όπως η σπειρονολακτόνη.

Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη 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 αγγειοτασίνης 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.

Οι ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4. 5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διαπιστωθεί κλινικής σημασίας αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με τις εξής ουσίες: υδροχλωροθειαζίδη, βαρφαρίνη, διγοξίνη, από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (π.χ. αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη), γλιβενκλαμίδη, νιφεδιπίνη και εναλαπρίλη.

Το candesartan απεκκρίνεται μόνο σε πολύ μικρό βαθμό μέσω ηπατικού μεταβολισμού (CYP2C9). Υπάρχουσες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν δείχνουν κάποια δράση στο CYP2C9 ή CYP3A4, αλλά επί του παρόντος είναι άγνωστη η δράση του σε άλλα ισόενζυμα του

κυτοχρώματος P450.

Η αντιυπερτασική δράση του candesartan μπορεί να αυξηθεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με αντιυπερτασικές ιδιότητες, είτε έχουν συνταγογραφηθεί ως αντιυπερτασικά, είτε για άλλες ενδείξεις.

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε από τη χρήση άλλων φαρμάκων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, ταυτόχρονη χορήγηση με καλιο-προστατευτικά 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.

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και της τοξικότητας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς MEA. Παρόμοια δράση μπορεί να παρατηρηθεί με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και για το λόγο αυτό κατά την συγχορήγηση συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων του λιθίου στο πλάσμα.

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

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης 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.

Η βιοδιαθεσιμότητα του candesartan δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του Atacand σε εγκύους. Τα στοιχεία αυτά δεν είναι επαρκή, ώστε να συναχθούν συμπεράσματα σχετικά με πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο, από τη χορήγησή του κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στον άνθρωπο, η εμβρυϊκή νεφρική αιμάτωση, η οποία εξαρτάται από την ανάπτυξη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, αρχίζει το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Έτσι ο κίνδυνος για το έμβρυο αυξάνεται όταν το Atacand χορηγείται κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης. Τα φάρμακα που δρουν απευθείας στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, όταν χορηγηθούν κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο έμβρυο ή το νεογνό (υπόταση, διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, ολιγουρία και/ή ανουρία, ολιγουδράμνιο, υποπλασία του κρανίου, καθυστέρηση της ενδομητρικής ανάπτυξης) και θάνατο. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά υποπλασίας των πνευμόνων, ανωμαλιών του προσώπου και συσπαστικότητας των άκρων.

Μελέτες σε πειραματόζωα με candesartan cilexetil έδειξαν, βλάβη στους νεφρούς νεογνών και εμβρύων σε προχωρημένη εγκυμοσύνη. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός σχετίζεται με την φαρμακολογική δράση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Σύμφωνα με τα παραπάνω το Atacand δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν διαπιστωθεί κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Atacand (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το candesartan απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, το candesartan απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων κατά την περίοδο του θηλασμού. Εξ' αιτίας της πιθανότητας πρόκλησης ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο βρέφος που θηλάζει, το Atacand δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο του θηλασμού (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση του candesartan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει μελετηθεί, αλλά σύμφωνα με τις φαρμακοκινητικές του ιδιότητες το candesartan είναι απίθανο να επηρεάζει την παραπάνω ικανότητα.

Όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, πρέπει να λάβετε υπόψη σας ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να νοιώσετε αίσθημα ζάλης ή κόπωσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Θεραπεία της υπέρτασης

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες, παροδικές και συγκρίσιμες με αυτές του placebo. Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών δεν φάνηκε να έχει σχέση με τη δόση ή την ηλικία. Οι περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας εξ' αιτίας 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 με το candesartan cilexetil, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες συνήθεις (>1/100) ανεπιθύμητες ενέργειες, βάσει συχνότητας εμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τουλάχιστον 1% μεγαλύτερης από την συχνότητα εμφάνισης που παρατηρείται με το εικονικό φάρμακο.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Λοίμωξη του αναπνευστικού

Εργαστηριακά ευρήματα

Γενικά, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του Atacand στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους. Όπως και με άλλους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδεστερόνης, έχει παρατηρηθεί μικρή μείωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Έχουν επίσης παρατηρηθεί αυξήσεις της κρεατινίνης, της ουρίας ή του καλίου και μείωση της τιμής του νατρίου. Έχει αναφερθεί σαν ανεπιθύμητη ενέργεια αύξηση της πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης (S-GPT) σε ελαφρώς μεγαλύτερη συχνότητα με το Atacand συγκριτικά με placebo (1,3% έναντι 0,5%). Για τους ασθενείς που παίρνουν Atacand συνήθως δεν είναι απαραίτητοι οι έλεγχοι ρουτίνας των εργαστηριακών παραμέτρων. Εν τούτοις, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στο πλάσμα.

Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Atacand σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται 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 ενεργειών. Οι συνήθεις ($\geq 1/100$, $<1/10$) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν:

Αγγειακές διαταραχές:

Υπόταση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Υπερκαλιαιμία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Νεφρική δυσλειτουργία

Εργαστηριακά ευρήματα:

Αύξηση της κρεατινίνης, της ουρίας και του καλίου. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της κρεατινίνης και του καλίου του ορού (βλ. 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Μετά την κυκλοφορία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος πολύ σπάνια (<1/10.000) αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Υπερκαλιαιμία, υπονατρίαραιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Ζάλη, κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Ναυτία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:

Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας σε επιρρεπείς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

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) η ανάληψη των ασθενών επιτεύχθηκε χωρίς επιπλοκές.

Αντιμετώπιση

Εάν εμφανιστούν συμπτώματα υπότασης, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων.

Ο ασθενής θα 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.

Το candesartan δεν αποβάλλεται με την αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II (candesartan),

κωδικός ATC C09CA06.

Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών. Παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεση της υπερτροφίας και βλάβης των τελικών οργάνων - στόχων της υπέρτασης. Οι κύριες φυσιολογικές δράσεις της αγγειοτασίνης II, όπως αγγειοσυσπασση, διέγερση παραγωγής αλδοστερόνης, ρύθμιση της ομοιοστασίας άλατος/ύδατος και διέγερση της αύξησης των κυττάρων, πραγματοποιούνται μέσω των υποδοχέων τύπου 1 (AT1).

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

Το candesartan δεν αναστέλλει το MEA (Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτασίνης), το οποίο ένζυμο μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II και διασπά την βραδυκινίνη. Δεν υπάρχει καμία δράση στο MEA ούτε ενίσχυση της δράσης της βραδυκινίνης ή της ουσίας P. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που συγκρίθηκε το candesartan με αναστολείς του MEA, η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έπαιρναν candesartan cilexetil. Το candesartan 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 αγγειοτασίνης II έχει σαν αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της ρενίνης, της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II και μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Υπέρταση

Στην υπέρταση, το candesartan προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος. Η αντιυπερτασική του δράση οφείλεται στη μείωση των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων, χωρίς αντανάκλαστική 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 4 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 την ημέρα ήταν μικρό. Λαμβάνοντας υπόψη την 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 του candesartan και του losartan συγκρίθηκαν σε δύο τυχαίοποιημένες, 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 την ημέρα και 10,0/8,7 mmHg με το μετά καλίου άλας του losartan 100 mg χορηγούμενο μία φορά την ημέρα (διαφορά στην μείωση της αρτηριακής πίεσης 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοίμωξη

του αναπνευστικού (candesartan 6,6%, losartan 8,9%), κεφαλαλγία (candesartan 5,8%, losartan 5,6%) και ζάλη (candesartan 4,4%, losartan 1,9%).

Όταν το candesartan cilexetil χορηγείται μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική. Η ταυτόχρονη χορήγηση candesartan cilexetil με υδροχλωροθειαζίδη ή αμλοδιπίνη είναι καλά ανεκτή.

Το candesartan έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα σ' όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας και γένους.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-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 το candesartan. Σε μια ανοικτή μελέτη κλινικής εμπειρίας σε 5.156 ασθενείς με διαστολική υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη θεραπεία με candesartan ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς της μαύρης φυλής από ό,τι σε ασθενείς των άλλων φυλών (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Το candesartan αυξάνει τη νεφρική αιματική ροή και διατηρεί ή αυξάνει το ρυθμό 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 του candesartan στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, θεραπεία 12 εβδομάδων με candesartan cilexetil 8mg έως 16mg δεν είχε αρνητική επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος ή των λιπιδίων.

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 παρακολούθηθηκαν 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 του candesartan 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-ασθένειας (patient-years) στην ομάδα του candesartan cilexetil σε σύγκριση με 30,0 περιστατικά ανά 1000 έτη-ασθένειας (patient-years) στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0,89%, 95% CI 0,75 έως 1,06, $p=0,19$).

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).

Το διεθνές αυτό, διπλό-τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο, κλινικό πρόγραμμα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II-IV κατά NYHA αποτελείται από 3 ξεχωριστές μελέτες: CHARM – Alternative (Εναλλακτική αγωγή) (n=2.028) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$ που δεν έλαβαν αναστολέα MEA λόγω δυσανεξίας (κυρίως εξαιτίας του βήχα, 72%), CHARM-Added (Προστιθέμενη αγωγή) (n=2.548) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$ που έλαβαν αναστολέα MEA και τη 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 μια φορά την ημέρα σε 32 mg μία φορά την ημέρα ή έως τη μέγιστη ανεκτή δόση, μέση δόση 24 mg) και παρακολουθήθηκαν 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 το candesartan σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία σχετικού κινδύνου 0,77, 95% CI 0,67-0,89, $p < 0,001$). Αυτό αντιστοιχεί σε σχετική μείωση του κινδύνου 23%. 14 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 το candesartan (αναλογία σχετικού κινδύνου 0,80, 95% CI 0,70-0,92, $p = 0,001$). Και οι δύο παράμετροι του σύνθετου τελικού σημείου, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα (λόγω της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας) συντελούν στα θετικά αποτελέσματα του candesartan. 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 το candesartan 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%. 23 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 το candesartan (αναλογία σχετικού κινδύνου 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p = 0,021$). Και οι δύο παράμετροι του σύνθετου τελικού σημείου, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα (λόγω της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας) συντελούν στα θετικά αποτελέσματα του candesartan. 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 σημαντικά (αναλογία σχετικού κινδύνου 0,89, 95% CI 0,77-1,03, $p = 0,118$). Η αριθμητική μείωση αποδίδεται στη μείωση των νοσηλειών λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Η υπομελέτη αυτή δεν έδειξε θετική επίδραση στη θνησιμότητα.

Η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας δεν μειώθηκε στατιστικά σημαντικά, 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 του candesartan στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και στη νοσηλεία από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σταθερή, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο και συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Το candesartan ήταν επίσης αποτελεσματικό σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχρόνως βήτα-αποκλειστές και αναστολείς MEA, και το όφελος επετεύχθη είτε οι ασθενείς ελάμβαναν αναστολείς MEA 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 $\leq 40\%$), το candesartan ελαττώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και την πίεση εσφηνωσης των πνευμονικών τριχοειδών,

ενισχύει τη δράση της ρενίνης στο πλάσμα, αυξάνει τη συγκέντρωση της αγγειοτασίνης 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 candesartan. Μετά από τη λήψη πόσιμου διαλύματος candesartan cilexetil η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του candesartan είναι περίπου 40%. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του candesartan 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 του candesartan στον ορό αυξάνουν γραμμικά με την αύξηση των δόσεων εντός του θεραπευτικού εύρους. Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη φαρμακοκινητική του candesartan που να σχετίζονται με το γένος (φύλο). Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων του candesartan στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο (AUC) δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή.

Το candesartan συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περισσότερο από 99%). Ο φαινομενικός όγκος κατανομής του candesartan είναι 0,1 l/kg.

Μεταβολισμός και Απομάκρυνση

Το candesartan αποβάλλεται αμετάβλητο κυρίως με τα ούρα και τη χολή και σε μικρό μόνο ποσοστό αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού. Ο τελικός χρόνος ημιζωής του candesartan είναι περίπου 9 ώρες. Δεν υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Η συνολική κάθαρση του candesartan από το πλάσμα είναι περίπου 0,37 ml/min/kg, με τιμή νεφρικής κάθαρσης περίπου 0,19 ml/min/kg. Η νεφρική απέκκριση του candesartan cilexetil πραγματοποιείται τόσο με σπειραματική διήθηση όσο και με ενεργητική σωληναριακή έκκριση. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης candesartan cilexetil ραδιοσημασμένου με ^{14}C , το 26% περίπου της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σαν candesartan και 7% υπό τη μορφή ανενεργού μεταβολίτη, ενώ το 56% περίπου της δόσης ανιχνεύεται στα κόπρανα σαν candesartan 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 του candesartan 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 λήμμα 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια η C_{max} και η AUC του candesartan 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 ανεπάρκεια ήταν περίπου 50% και 110%, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του candesartan ήταν περίπου διπλάσιος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Η AUC του Atacand σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση ήταν παρόμοια με των ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, υπήρξε αύξηση κατά 23% της AUC του candesartan (βλέπε λήμμα 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Κατά την χορήγηση συνήθων κλινικά δόσεων δεν υπήρξε ένδειξη συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας στα όργανα στόχους. Σε προκλινικές μελέτες για την ασφάλεια που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα (ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους), το candesartan χορηγούμενο σε υψηλές δόσεις παρουσίασε τις ακόλουθες επιδράσεις στους

νεφρούς και στα χαρακτηριστικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το candesartan προκάλεσε μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη). Η επίδραση του candesartan στους νεφρούς (όπως διάμεσος νεφρίτις, διάταση σωληναρίων, βασηοφιλική 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, το candesartan προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές θεωρείται ότι προκλήθηκαν από την φαρμακολογική δράση του candesartan. Η υπερπλασία/υπερτροφία των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής δεν φαίνεται να είναι κλινικής σημασίας, όταν το candesartan χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο.

Σε προχωρημένη εγκυμοσύνη έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα (βλέπε λήμμα 4.6 Κύηση και Γαλουχία).

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

Δεν υπάρχουν ενδείξεις καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Carmellose calcium,
hydroxypropyl cellulose,
lactose monohydrate,
magnesium stearate,
maize starch,
macrogol,
iron oxide reddish-brown E172 (μόνο στα δισκία των 8mg, 16mg και 32mg).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

- Δισκία 2 mg: 2 χρόνια σε blister από PVC/PVDC
3 χρόνια σε blisters από πολυπροπυλένιο (PP)
- Δισκία 4 mg: 2 χρόνια σε HDPE – φιαλίδια
3 χρόνια σε blister από PVC/PVDC
- Δισκία 8 mg: 3 χρόνια σε blister από PVC/PVDC και HDPE – φιαλίδια
- Δισκία 16 mg: 3 χρόνια σε blister από PVC/PVDC και HDPE – φιαλίδια
- Δισκία 32 mg: 3 χρόνια σε blister από PVC/PVDC και HDPE – φιαλίδια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 2mg: Συσκευασία blister PP ή PVC/PVDC των 7 και 14 δισκίων.

Δισκία 4 mg: Συσκευασία blister PVC/PVDC των 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 (σε διάτρητα blister), 56, 98, 98x1(σε διάτρητα blister), 100 ή 300 δισκίων.

Πλαστικά φιαλίδια HDPE με 100 ή 250 δισκία.

Δισκία 8 mg: Συσκευασία blister PVC/PVDC των 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 (σε διάτρητα blister), 56, 98, 98x1(σε διάτρητα blister), 100 ή 300 δισκίων.

Πλαστικά φιαλίδια HDPE με 100 ή 250 δισκία.

Δισκία 16 mg: Συσκευασία blister PVC/PVDC των 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 (σε διάτρητα blister), 56, 98, 98x1(σε διάτρητα blister), 100 ή 300 δισκίων.

Πλαστικά φιαλίδια HDPE με 100 ή 250 δισκία.

Δισκία 32 mg: Συσκευασία blister PVC/PVDC των 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1 (σε διάτρητα blister), 56, 98, 98x1(σε διάτρητα blister), 100 ή 300 δισκίων.

Πλαστικά φιαλίδια HDPE με 100 ή 250 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος: AstraZeneca AB, Sweden

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας και Διανομής στην Ελλάδα:

AstraZeneca A. E.,

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,
151 25 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Atacand 2 mg: 41628/8.11.2002

Atacand 4 mg: 41629/8.11.2002

Atacand 8 mg: 41630/8.11.2002

Atacand 16 mg: 41631/8.11.2002

Atacand 32 mg: 60860/04/13.01.2005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8.11.2002

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Απρίλιος 2007