

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Karbis 4 mg tablete
Karbis 8 mg tablete
Karbis 16 mg tablete
Karbis 32 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 4 mg kandesartancileksetila.
Svaka tableta sadrži 8 mg kandesartancileksetila.
Svaka tableta sadrži 16 mg kandesartancileksetila.
Svaka tableta sadrži 32 mg kandesartancileksetila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	4 mg tablete	8 mg tablete	16 mg tablete	32 mg tablete
Laktoza	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

4 mg tablete: okrugle, bijele, lagano obostrano izbočene tablete s urezom s jedne strane i ukošenim rubovima, promjera 7 mm.

8 mg tablete: okrugle, blago ružičaste, lagano obostrano izbočene tablete, s urezom s jedne strane i ukošenim rubovima, promjera 7 mm.

16 mg tablete: okrugle, blago ružičaste, lagano obostrano izbočene tablete, s urezom s jedne strane i ukošenim rubovima, promjera 7 mm.

32 mg tablete: okrugle, blago ružičaste, lagano obostrano izbočene tablete, s urezom s jedne strane i ukošenim rubovima, promjera 9 mm.

Sve tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karbis je indiciran za:

- Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba.
- Liječenje hipertenzije u djece i adolescenata u dobi od 6 do < 18 godina.
- Liječenje odraslih bolesnika sa zatajenjem srca i oštećenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija lijeve klijetke $\leq 40\%$) kada se ACE inhibitori ne podnose ili kao dodatak uz ACE inhibitore u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, usprkos optimalnoj terapiji, kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne podnose (vidjeti dijelove 4.2., 4.4., 4.5. i 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje kod hipertenzije

Preporučena početna doza i uobičajena doza održavanja iznose 8 mg jednom dnevno.

Antihipertenzivni učinak se najvećim dijelom postiže unutar 4 tjedna. U nekih bolesnika čiji krvni tlak nije prikladno kontroliran, doza se može povećati na 16 mg jednom dnevno, do najviše 32 mg jednom dnevno. Terapiju je potrebno prilagoditi prema odgovoru krvnog tlaka.

Karbis se također može primjenjivati sa drugim antihipertenzivima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.). Pokazalo se da dodatak hidroklorotiazida ima aditivni antihipertenzivni učinak s različitim dozama Karbisa.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba početne doze u starijih bolesnika.

Bolesnici sa smanjenim intravaskularnim volumenom

Bolesnicima izloženima riziku od hipotenzije može se propisati početna doza od 4 mg, na primjer bolesnicima s mogućim smanjenjem intravaskularnog volumena (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega početna doza iznosi 4 mg, uključujući i bolesnike na hemodijalizi. Dozu je potrebno titrirati sukladno terapijskom odgovoru. Ograničena su iskustva s davanjem lijeka bolesnicima s vrlo teškim ili zadnjim stadijem oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <15 ml/min) (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Početna doza od 4 mg jednom dnevno se preporučuje bolesnicima s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. Doza se može prilagoditi terapijskom odgovoru. Karbis je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i/ili kolestazom (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

Bolesnici crne boje kože

Antihipertenzivni učinak kandesartana je manje izražen u bolesnika crne boje kože u odnosu na bolesnike druge boje kože. Stoga, titracija prema višim dozama te konkomitantna terapija mogu češće biti potrebni za kontrolu krvnog tlaka bolesnika crne boje kože, nego u ostalih bolesnika (vidjeti dio 5.1.).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do <18 godina:

Preporučena početna doza je 4 mg jednom dnevno.

- Za bolesnike tjelesne težine < 50 kg: U bolesnika čiji krvni tlak nije dovoljno dobro kontroliran doza se može povećati na najviše 8 mg jednom dnevno.
- Za bolesnike tjelesne težine ≥ 50 kg: U bolesnika čiji krvni tlak nije dovoljno dobro kontroliran doza se može povećati na 8 mg jednom dnevno, a zatim po potrebi na 16 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1.).

Doze veće od 32 mg nisu ispitivane u pedijatrijskih bolesnika.

Veći dio antihipertenzivnog učinka postiže se unutar 4 tjedna.

U djece s mogućim smanjenjem intravaskularnog volumena (npr. bolesnika liječenih diureticima, naročito onih s poremećajem funkcije bubrega) liječenje Karbisom mora započeti pod strogim liječničkim nadzorom i treba razmotriti primjenu niže početne doze od gore navedene uobičajene početne doze (vidjeti dio 4.4.).

Primjena kandesartana nije ispitivana u djece s brzinom glomerularne filtracije manjom od 30 ml/min/1,73 m² (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijski bolesnici crne boje kože

Antihipertenzivni učinak kandesartana je manje izražen u bolesnika crne boje kože u odnosu na bolesnike druge boje kože (vidjeti dio 5.1.).

Djeca u dobi od manje od 1 do manje od 6 godina

- Sigurnost i djelotvornost u djece u dobi od 1 do manje od 6 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.
- Karbis je kontraindiciran u djece mlađe od 1 godine (vidjeti dio 4.3.).

Doziranje kod zatajenja srca

Uobičajena preporučena početna doza Karbisa iznosi 4 mg jednom dnevno. Titracija prema višim dozama do ciljne doze od 32 mg jednom dnevno (maksimalna doza) ili do najviše podnošljive doze obavlja se udvostručavanjem doze u razmacima od barem 2 tjedna (vidjeti dio 4.4.). Procjena stanja bolesnika sa zatajenjem srca mora uvijek uključiti i procjenu funkcije bubrega uključujući praćenje serumskog kreatinina i kalija.

Karbis se može primjenjivati s drugim terapijama za zatajenje srca, što uključuje ACE inhibitore, beta-blokatore, diuretike i digitalis ili kombinaciju tih lijekova. Karbis se može primjenjivati istodobno s ACE inhibitorom u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca usprkos optimalnoj standardnoj terapiji za zatajenje srca kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne podnose. Kombinacija ACE inhibitora, diuretika koji štede kalij i Karbisa ne preporučuje se i smije se uzeti u obzir samo nakon pažljive procjene potencijalnih koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.1.).

Posebne populacije bolesnika

U starijih bolesnika, u bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega te u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre nije potrebna prilagodba početne doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost Karbisa za liječenje srčanog zatajenja u djece u dobi između rođenja do 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Primjenjuje se peroralno.

Karbis treba uzimati jednom dnevno s hranom ili bez nje.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost kandesartana.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Teško oštećenje funkcije jetre i/ili kolestaza.

Djeca mlađa od 1 godine (vidjeti dio 5.3.).

Istodobna primjena Karbisa s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija bubrega

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima renin-angiotenzin-aldosteron sustava, mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije u osjetljivih bolesnika koji se liječe Karbisom.

Kada Karbis uzimaju bolesnici s hipertenzijom i oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodična kontrola vrijednosti serumskoga kalija i kreatinina. Iskustvo s davanjem lijeka bolesnicima s vrlo teškim ili zadnjim stadijem oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 15 ml/min) je ograničeno. U tih se bolesnika Karbis treba pažljivo titrirati uz pomno praćenje krvnog tlaka.

Evaluacija bolesnika sa srčanim zatajenjem treba uključivati i periodičnu procjenu bubrežne funkcije, osobito u bolesnika starijih od 75 godina te u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Tijekom titriranja doze Karbisa preporučuje se nadzor vrijednosti kreatinina i kalija u serumu. Klinička ispitivanja kandesartana kod zatajenja srca nisu uključivala bolesnike sa serumskim kreatininom >265 $\mu\text{mol/l}$ (>3 mg/dl).

Primjena u pedijatrijskih bolesnika, uključujući bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega

Kandesartan nije ispitivan u djece s brzinom glomerularne filtracije manjom od 30 ml/min/1,73 m² (vidjeti dio 4.2.).

Istodobna terapija ACE inhibitorom kod zatajenja srca

Rizik od nuspojava, osobito hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se Karbis primjenjuje u kombinaciji s ACE inhibitorom. Trostruka kombinacija ACE inhibitora, antagonista mineralokortikoidnog receptora i kandesartana također nije preporučljiva. Primjena ovih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz učestalo pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II uključujući kandesartan (vidjeti dio 4.8.). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka kandesartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Hemodijaliza

Tijekom dijalize krvni tlak može posebno osjetljivo reagirati na blokadu receptora AT₁ zbog smanjenog volumena plazme i aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Stoga se u bolesnika na hemodijalizi Karbis treba pažljivo titrirati, uz pomno praćenje krvnog tlaka.

Stenoza bubrežne arterije

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, uključujući antagoniste receptora angiotenzina II, mogu povećati ureju u krvi i serumski kreatinin u bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog bubrega.

Transplantacija bubrega

Postoji limitirano kliničko iskustvo s primjenom Karbisa u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipotenzija

Tijekom liječenja Karbisom može doći do hipotenzije u bolesnika sa srčanim zatajenjem. Ona se može pojaviti i u hipertenzivnih bolesnika sa smanjenim intravaskularnim volumenom, kao što su bolesnici koji uzimaju visoke doze diuretika. Potreban je oprez pri započinjanju terapije i treba pokušati korigirati hipovolemiju.

U djece s mogućim smanjenjem intravaskularnog volumena (npr. bolesnika liječenih diureticima, naročito onih s poremećajem funkcije bubrega) liječenje Karbisom treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom i treba razmotriti primjenu niže početne doze (vidjeti dio 4.2.).

Anestezija i kirurški zahvat

Do hipotenzije može doći tijekom anestezije, odnosno kirurškoga zahvata u bolesnika koji se liječe antagonistima angiotenzina II zbog blokade sustava renin-angiotenzin. Vrlo rijetko hipotenzija može biti teška i zahtijevati primjenu intravenske tekućine i/ili vazopresora.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska (hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija)

Kao što je slučaj i s drugim vazodilatatorima, poseban oprez potreban je u bolesnika koji imaju hemodinamski značajnu stenozu aortalnog ili mitralnog zaliska ili hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Stoga se u takvih bolesnika ne preporučuje primjena Karbisa.

Hiperkalemija

Istodobna primjena Karbisa i diuretika koji štede kalij, dodataka kalija, nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij ili drugih lijekova koji mogu izazvati porast razine kalija (npr. heparina, kotrimoksazola, također poznatim kao trimetoprim/sulfametoksazol), može dovesti do porasta serumskog kalija u hipertenzivnih bolesnika. Razine kalija treba pratiti prema potrebi.

U bolesnika sa srčanim zatajenjem koji se liječe Karbisom može doći do hiperkalemije. Preporučuje se periodično kontroliranje serumskog kalija. Kombinacija ACE inhibitora, diuretika koji štede kalij (npr. spironolaktona) i Karbisa se ne preporučuje te se treba uzeti u obzir samo nakon pažljive procjene moguće koristi i rizika.

Općenito

U bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija pretežito ovise o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim srčanim zatajenjem ili podležećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje s drugim lijekovima koji djeluju na taj sustav je povezano s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili, rijetko, s akutnim bubrežnim zatajenjem. Mogućnost pojave sličnih učinaka ne može se isključiti u primjeni antagonista receptora angiotenzina II. Kao što je to slučaj s bilo kojim antihipertenzivom, preveliko sniženje krvnoga tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanoga udara.

Antihipertenzivni učinak kandesartana može biti pojačan drugim lijekovima s učinkom sniženja krvnog tlaka, bilo da su propisani kao antihipertenzivi ili za druge indikacije.

Trudnoća

Liječenje antagonistima receptora angiotenzina II se ne smije započinjati za vrijeme trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra nužnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba promijeniti terapiju u druge antihipertenzivne lijekove s utvrđenim profilom sigurnosti primjene za vrijeme trudnoće. Nakon što se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

U bolesnica koje su dobile mjesečnicu treba redovito provjeravati mogućnost trudnoće. Potrebno je pružiti odgovarajuće informacije i/ili poduzeti mjere za sprečavanje rizika od izlaganja lijeku tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Karbis sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tijekom kliničkih farmakokinetičkih istraživanja ispitivani su hidroklorotiazid, varfarin, digoksin, oralni kontraceptivi (tj. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin i enalapril. Nisu otkrivene klinički značajne farmakokinetičke interakcije s ovim lijekovima.

Istodobna primjena diuretika koji štede kalij, dodataka kalija, nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij ili drugih lijekova koji mogu izazvati porast razine kalija (npr. heparina), može dovesti do porasta serumskoga kalija u hipertenzivnih bolesnika. Razine kalija treba pratiti prema potrebi (vidjeti dio 4.4.).

Reverzibilno povećanje serumske koncentracije i toksičnosti litija zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Sličan učinak može se očekivati i s primjenom antagonista receptora angiotenzina II. Primjena kandesartana s litijem se ne preporučuje. Ako se ta kombinacija pokaže nužnom, preporučuje se pomni nadzor razine litija u serumu.

Kada se antagonisti receptora angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) (npr. selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilatna kiselina >3 g na dan i neselektivni NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika za pogoršanje funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i povećanje serumskog kalija, osobito u bolesnika s već postojećom slabom bubrežnom funkcijom. Ta kombinacija mora se primjenjivati uz oprez, osobito u starijih osoba. Bolesnici trebaju biti adekvatno hidrirani te se treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, te kasnije periodički.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokaz koji se odnosi na rizik teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije uvjerljiv; iako, mali porast rizika ne može se isključiti. Dok su epidemiološki podaci o riziku tijekom primjene antagonista receptora angiotenzina II ograničeni, slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja s

antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tijekom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti te započeti alternativno liječenje, ako je odgovarajuće.

Poznato je da izloženost terapiji antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i kostiju lubanje.

Djeca majki, koje su uzimale antagoniste receptora angiotenzina II, trebaju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

S obzirom na nedostupnost informacija o primjeni kandesartana za vrijeme dojenja, Karbis se tijekom dojenja ne preporučuje. Prednost treba dati alternativnim lijekovima s bolje utvrđenim profilima sigurnosti za vrijeme dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj kandesartana na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima nije ispitivan. Ipak, mora se uzeti u obzir da se tijekom liječenja Karbisom može povremeno pojaviti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

Liječenje hipertenzije

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nuspojave su bile blage i prolazne. Ukupna incidencija štetnih događaja nije pokazala povezanost s dozom ili dobi bolesnika. Prestanak uzimanja lijeka zbog štetnih događaja bio je sličan za kandesartancileksetil (3,1%) i placebo (3,2%).

Prema skupnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja hipertenzivnih bolesnika, nuspojave kandesartancileksetila definirane su na temelju incidencije štetnih događaja kandesartancileksetila, koja je veća za barem 1% nego za placebo. Prema ovoj definiciji, najčešće prijavljivane nuspojave su bile omaglica/vrtoglavica, glavobolja i infekcije dišnog sustava.

Tablica ispod prikazuje nuspojave iz kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$):

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Respiratorna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Hiperkalemija, hiponatremija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica/vertigo, glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo rijetko	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo rijetko	Mučnina, intestinalni angioedem
	Nepoznato	Proljev
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Povišenje jetrenih enzima, abnormalna funkcija jetre ili hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	Angioedem, osip, urtikarija, svrbež

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	Bol u leđima, artralgiya, mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Oštećenje bubrega, uključujući zatajenje bubrega u osjetljivih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Laboratorijski nalazi

Općenito, nije primijećen klinički značajan utjecaj kandesartana na rutinske laboratorijske parametre. Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima renin-angiotenzin-aldosteron sustava, uočeno je malo smanjenje vrijednosti hemoglobina. Obično nije potreban rutinski nadzor laboratorijskih nalaza u bolesnika koji primaju kandesartan. Ipak, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega preporučuje se periodični nadzor serumskoga kalija i vrijednosti kreatinina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene kandesartancileksetila praćena je u 255 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do <18 godina tijekom 4-tjednog ispitivanja kliničke djelotvornosti i jednogodišnjeg otvorenog ispitivanja (vidjeti dio 5.1.). U gotovo svim različitim organskim sustavima učestalost nuspojava kreće se unutar raspona često/manje često. Dok su narav i težina nuspojava slične onima u odraslih (vidjeti gornju tablicu), učestalost svih nuspojava veća je u djece i adolescenata, a osobito:

- glavobolja, omaglica i infekcija gornjih dišnih putova javljaju se „vrlo često“ (tj. $\geq 1/10$) u djece, a „često“ ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u odraslih.
- kašalj se javlja „vrlo često“ (tj. $\geq 1/10$) u djece, a „vrlo rijetko“ ($< 1/10\ 000$) u odraslih.
- osip se javlja „često“ (tj. $\geq 1/100$ i $< 1/10$) u djece, a „vrlo rijetko“ ($< 1/10\ 000$) u odraslih.
- hiperkalemija, hiponatremija i poremećaj jetrene funkcije javljaju se „manje često“ ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) u djece, a „vrlo rijetko“ ($< 1/10\ 000$) u odraslih.
- sinusna aritmija, nazofaringitis i pireksija javljaju se „često“ (tj. $\geq 1/100$ i $< 1/10$), a bol u ustima i ždrijelu „vrlo često“ (tj. $\geq 1/10$) u djece, dok u odraslih uopće nisu prijavljene. Međutim, to su prolazne i rasprostranjene dječje bolesti.

Ukupan sigurnosni profil kandesartancileksetila u pedijatrijskih bolesnika ne razlikuje se značajno od onoga u odraslih.

Liječenje zatajenja srca

Iskusveni profil štetnih događaja kandesartana u odraslih bolesnika sa srčanim zatajenjem bio je u skladu s farmakologijom lijeka i zdravstvenim stanjem bolesnika. U kliničkome programu CHARM, usporedba kandesartana u dozama do 32 mg (n=3803) i placebo (n=3796) pokazala je da je 21,0% bolesnika iz skupine koja je primala kandesartancileksetil, odnosno 16,1% bolesnika iz skupine koja je primala placebo, prekinulo uzimanje lijeka zbog štetnih događaja. Najčešće prijavljivane nuspojave su bile hiperkalemija, hipotenzija i oštećenje funkcije bubrega. Ovi događaji su bili češći u bolesnika starijih od 70 godina, dijabetičara ili osoba koje su primale druge lijekove koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, osobito ACE inhibitore i/ili spironolakton.

Tablica ispod prikazuje nuspojave iz kliničkih studija te nakon stavljanja lijeka u promet.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperkalemija
	Vrlo rijetko	Hiponatremija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo rijetko	Omaglica, glavobolja
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo rijetko	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo rijetko	Mučnina, intestinalni angioedem

Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Povišenje jetrenih enzima, abnormalna funkcija jetre ili hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	Angioedem, osip, urtikarija, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	Bol u leđima, artralgiya, mialgiya
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Oštećenje bubrega, uključujući zatajenje bubrega u osjetljivih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Laboratorijski nalazi

Hiperkalemija i oštećenje funkcije bubrega su česti u bolesnika liječenih kandesartanom u indikaciji srčanog zatajenja. Preporučuje se periodični nadzor serumskog kreatinina i kalija (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prema farmakološkim razmatranjima, glavna manifestacija predoziranja je vjerojatno simptomatska hipotenzija i omaglica. Prema individualnim prikazima slučajeva predoziranja (do najviše 672 mg kandesartancileksetila), oporavak odraslih bolesnika protekao je bez poteškoća.

Liječenje

Ako dođe do simptomatske hipotenzije, potrebno je uvesti simptomatsko liječenje i nadzor vitalnih funkcija. Bolesnika treba postaviti u ležeći položaj s podignutim nogama. Ako to nije dovoljno, potrebno je povećati volumen plazme infuzijom npr. izotonične otopine soli. Ako te mjere nisu dovoljne, mogu se primijeniti simptomimetički lijekovi.

Kandesartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti; ATK oznaka: C09CA06

Mehanizam djelovanja

Angiotenzin II glavni je vazoaktivni hormon u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron i ima ulogu u patofiziologiji hipertenzije, srčanog zatajenja i drugih kardiovaskularnih poremećaja. Ima ulogu i u patogenezi hipertrofije i oštećenja organa. Glavni fiziološki učinci angiotenzina II, kao što su vazokonstrikcija, stimulacija aldosterona, regulacija homeostaze soli i vode i stimulacija staničnoga rasta, posredovani su receptorom tipa 1 (AT₁).

Farmakodinamički učinci

Kandesartancileksetil je prolijek prikladan za oralnu primjenu. Brzo se pretvara u djelatnu tvar kandesartan i to hidrolizom estera tijekom apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta. Kandesartan je antagonist receptora angiotenzina II, selektivan za receptore AT₁, te se čvrsto veže i sporo odvaja od receptora. Kandesartan nema agonističko djelovanje.

Kandesartan ne inhibira ACE, koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. Nema učinka na ACE, te ne potencira učinak bradikinina i supstance P. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su se uspoređivali kandesartan i ACE inhibitori, incidencija je kašlja bila niža u bolesnika koji su primali kandesartancileksetil. Kandesartan se ne veže za, niti blokira, druge hormonske receptore ili ionske kanale koji su važni u kardiovaskularnoj regulaciji. Antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) rezultira o dozi ovisnim povećanjima plazmatske razine renina, angiotenzina I i angiotenzina II, te smanjenjem koncentracije aldosterona u plazmi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hipertenzija

Kod hipertenzije kandesartan uzrokuje o dozi ovisno i dugotrajno sniženje arterijskog krvnog tlaka. Antihipertenzivno djelovanje proizlazi iz smanjenog sistemskog perifernog otpora, bez refleksnog povećanja srčane frekvencije. Nema znakova teške ili izrazite hipotenzije nakon prve doze ili tzv. povratnog učinka („rebound“) nakon prestanka uzimanja lijeka.

Nakon primjene jedne doze kandesartancileksetila, do nastupa antihipertenzivnog učinka uglavnom dolazi unutar 2 sata. Kontinuiranom primjenom, snižavanje krvnoga tlaka s bilo kojom dozom najvećim se dijelom postiže u roku od 4 tjedna i održava se tijekom dugotrajnog liječenja. Prema rezultatima meta-analize, dodatni je prosječni učinak povećanja doze sa 16 mg na 32 mg jedanput dnevno bio malen. Uzimajući u obzir individualne razlike, u nekih se bolesnika može očekivati natprosječni učinak. Kandesartancileksetil, primijenjen jednom dnevno, učinkovito snižava krvni tlak tijekom 24 sata, s malom razlikom između maksimalnog i najmanjeg („trough“) učinka u intervalu između dviju doza. Antihipertenzivni učinak i podnošljivost kandesartana i losartana su uspoređivani u dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja na ukupno 1268 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom. Najmanje („trough“) smanjenje krvnog tlaka (sistolickog/dijastolickog) je iznosilo 13,1/10,5 mmHg s 32 mg kandesartancileksetila jednom dnevno, i 10,0/8,7 mmHg sa 100 mg losartankalija jednom dnevno (razlika u sniženju tlaka 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kada se kandesartancileksetil uzima zajedno s hidroklorotiazidom, sniženje krvnoga tlaka je aditivno. Primijećen je povećani antihipertenzivni učinak kada se kandesartancileksetil kombinira s amlodipinom ili felodipinom.

Lijekovi koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteron sustav imaju manje izražen antihipertenzivni učinak u bolesnika crne boje kože (obično je to populacija s niskim vrijednostima renina) nego u ostalih. To se odnosi i na kandesartan. U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju u 5156 bolesnika s dijastolickom hipertenzijom, razina sniženja krvnoga tlaka tijekom liječenja kandesartanom bila je značajno manja u bolesnika s crnom bojom kože nego u bolesnika druge boje kože (14,4/10,3 mmHg spram 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan povećava protok krvi kroz bubrege te, ili nema učinka na brzinu glomerularne filtracije, ili ju povećava, dok se renalni vaskularni otpor i filtracijska frakcija smanjuju. U 3-mjesečnoj kliničkoj studiji hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, antihipertenzivno liječenje kandesartancileksetilom smanjilo je izlučivanje albumina urinom (omjer albumin/kreatinin, srednja vrijednost 30%, unutar 95%-tnog intervala pouzdanosti 15- 42%). Za sada nema podataka o učinku kandesartana na napredovanje dijabetičke nefropatije.

Učinci kandesartancileksetila 8 mg - 16 mg (prosječna doza 12 mg), jednom dnevno, na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet ocjenjivani su tijekom randomiziranog kliničkog ispitivanja s 4937 starijih bolesnika (dob 70-89 godina; 21% je imalo 80 ili više godina) s blagom do umjerenom hipertenzijom koji su prosječno praćeni 3,7 godina (engl. *Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*). Bolesnici su primali kandesartancileksetil ili placebo uz drugo antihipertenzivno liječenje dodano kad je to bilo potrebno. Krvni tlak snižen je sa 166/90 na 145/80 mmHg u skupini bolesnika koji su primali kandesartan, a sa 167/90 na 149/82 mmHg u kontrolnoj skupini. Nije bilo statistički značajne razlike u primarnom ishodu studije, velikim kardiovaskularnim događajima (kardiovaskularna smrtnost, te moždani udar i infarkt miokarda koji nisu imali fatalni ishod). U skupni

bolesnika koji su primali kandesartan bilo je 26,7 događaja na 1000 bolesnik-godina, dok je u kontrolnoj skupini bilo 30,0 događaja na 1000 bolesnik-godina (relativni rizik 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, $p=0,19$).

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija – hipertenzija

Antihipertenzivni učinak kandesartana ocijenjen je u djece s hipertenzijom u dobi od 1 do <6 godina te od 6 do <17 godina u dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, 4-tjedna ispitivanja utvrđivanja raspona doza.

U dobnoj skupini od 1 do <6 godina, 93 bolesnika, od kojih je njih 74% imalo bubrežnu bolest, randomizirana su da primaju kandesartancileksetil suspenziju u peroralnoj dozi od 0,05, 0,20 ili 0,40 mg/kg jednom dnevno. Primarna metoda analize bila je krivulja promjene sistoličkog krvnog tlaka kao funkcija doze. Sistolički i dijastolički krvni tlak snizili su se za 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg od početnih vrijednosti tijekom primjene tri doze kandesartancileksetila.

Međutim, s obzirom da nije bilo placebo skupine, nije sigurno koji je pravi razmjer učinka na krvni tlak, što otežava donošenje konačnog zaključka o ravnoteži koristi i rizika u ovoj dobnoj skupini.

U dobnoj skupini od 6 do <17 godina, 240 bolesnika randomizirano je da primaju ili placebo ili nisku, srednju ili visoku dozu kandesartancileksetila u omjeru 1:2:2:2. U djece tjelesne težine <50 kg primijenjene su doze kandesartancileksetila od 2, 8 ili 16 mg jednom dnevno. U djece tjelesne težine >50 kg primijenjene su doze kandesartancileksetila od 4, 16 ili 32 mg jednom dnevno. Kandesartan u objedinjenim dozama snizio je sistolički krvni tlak za 10,2 mmHg ($p<0,0001$), a dijastolički za 6,6 mmHg ($p=0,0029$) u odnosu na početne vrijednosti. U placebo skupini je također zabilježeno sniženje sistoličkog krvnog tlaka za 3,7 mmHg ($p=0,0074$), a dijastoličkog za 1,80 mmHg ($p=0,0992$) u odnosu na početne vrijednosti. Unatoč velikom placebo učinku, svaka pojedina doza kandesartana (i sve doze objedinjeno) bile su značajno superiorne placebo. Maksimalan odgovor u smislu sniženja krvnog tlaka u djece tjelesne težine manje od 50 kg postignut je dozom od 8 mg, a u djece tjelesne težine više od 50 kg dozom od 16 mg, a nakon toga je održavan plato.

Od bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 47% bilo je crne boje kože, a 29% su bile ženskog spola; srednja dob $\pm$ SD iznosila je 12,9 $\pm$ 2,6 godina. U djece u dobi od 6 do <17 godina zabilježen je trend manjeg učinka na krvni tlak u bolesnika crne boje kože u odnosu na bolesnike druge boje kože.

Srčano zatajenje

Liječenje kandesartancileksetilom smanjuje smrtnost, hospitalizaciju uzrokovanu srčanim zatajenjem te poboljšava simptome u bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke. To pokazuju rezultati studije CHARM (engl. *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*).

Taj se međunarodni, placebom kontrolirani, dvostruko slijepi studijski program koji je uključivao bolesnike s kroničnim srčanim zatajenjem, funkcionalno klasificiranim prema NYHA od II. do IV. stupnja, sastojao od tri odvojene studije: CHARM-Alternative (n=2028) s bolesnicima kojima je istisna frakcija lijeve klijetke (LVEF) bila $\leq 40\%$ i koji se nisu liječili ACE inhibitorima jer ih nisu podnosili (uglavnom radi kašlja, 72%), CHARM-Added (n=2548) s bolesnicima kojima je LVEF bio $\leq 40\%$ i koji su se liječili ACE inhibitorima te CHARM-Preserved (n=3023) s bolesnicima kojima je LVEF iznosio $> 40\%$. Bolesnici koji su primali optimalnu terapiju za kronično srčano zatajenje na početku su ispitivanja randomizirani u dvije skupine. Jedna skupina primala je placebo, a druga kandesartancileksetil (titriran od 4 mg ili 8 mg jednom dnevno do 32 mg jednom dnevno ili do najveće podnošljive doze, srednja vrijednost doze iznosila je 24 mg). Medijan praćenja bio je 37,7 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja 63% bolesnika koji su još primali kandesartancileksetil (89%) primalo je ciljanu dozu od 32 mg.

U studiji CHARM-Alternative, kompozitni ishod, kardiovaskularna smrtnost ili prva hospitalizacija zbog kroničnog zatajenja srca, bio je značajno smanjen s kandesartanom u usporedbi s placebom (omjer rizika (HR) 0,77, 95% CI 0,67-0,89, $p<0,001$). To odgovara smanjenju relativnoga rizika od 23%. Pojava ovog kompozitnog ishoda studije zabilježena je u 33,0 % bolesnika koji su primali kandesartan (95% CI 30,1 do 36,0) i u 40,0% bolesnika koji su primali placebo (95% CI 37,0 do 43,1), uz apsolutnu razliku od 7,0% (95% CI 11,2 do 2,8). Tijekom ispitivanja trebalo je liječiti 14 bolesnika kako bi se spriječila jedna smrt zbog kardiovaskularnog incidenta ili jedna hospitalizacija zbog liječenja srčanoga zatajenja. Kompozitni ishod smrtnosti bilo kojeg uzroka ili prve hospitalizacije zbog kroničnog srčanog zatajenja, također je značajno smanjen s kandesartanom (HR 0,80, 95% CI 0,70-0,92, $p=0,001$). Pojava ovog kompozitnog ishoda studije zabilježena je u 36,6 % bolesnika koji su primali kandesartan (95% CI 33,7 do 39,7) te u 42,7% bolesnika koji su primali placebo (95% CI 39,6 do 45,8), uz apsolutnu razliku od 6,0% (95% CI 10,3 do 1,8). Obje sastavnice kompozitnih ishoda studije, mortalitet i morbiditet (hospitalizacija zbog kroničnog srčanoga zatajenja), ukazale su na povoljne učinke kandesartana. Liječenje kandesartancileksetilom rezultiralo je poboljšanjem NYHA funkcionalne klase ($p=0,008$).

U studiji CHARM-Added, kompozitni ishod studije, kardiovaskularna smrtnost ili prva hospitalizacija zbog kroničnog zatajenja srca, bio je značajno smanjen s kandesartanom u usporedbi s placebom (omjer rizika (HR) 0,85, 95% CI 0,75-0,96, $p=0,011$). To odgovara smanjenju relativnoga rizika od 15%. Pojava ovog kombiniranog cilja studije zabilježena je u 37,9 % bolesnika koji su primali kandesartan (95% CI 35,2 do 40,6) te u 42,3% bolesnika koji su primali placebo (95% CI 39,6 do 45,1), uz apsolutnu razliku od 4,4% (95% CI 8,2 do 0,6). Tijekom ispitivanja trebalo je liječiti 23 bolesnika kako bi se spriječila smrt jednoga bolesnika zbog kardiovaskularnog incidenta ili hospitalizacija zbog liječenja srčanoga zatajenja. Kompozitni ishod studije, smrtnost bilo kojeg uzroka ili prva hospitalizacija zbog kroničnog srčanog zatajenja, također se pokazao značajno smanjen s kandesartanom (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,98, $p=0,021$). Pojava ovog kompozitnog ishoda studije zabilježena je u 42,2% bolesnika koji su primali kandesartan (95% CI 39,5 do 45,0) te u 46,1% bolesnika koji su primali placebo (95% CI 43,4 do 48,9), uz apsolutnu razliku od 3,9% (95% CI 7,8 do 0,1). Obje sastavnice kombiniranih ciljeva studije, mortalitet i morbiditet, ukazale su na povoljne učinke kandesartana. Liječenje kandesartancileksetilom rezultiralo je poboljšanjem NYHA funkcionalne klase ($p=0,020$).

U studiji CHARM-Preserved nije postignuto statistički značajno smanjenje u kompozitnom ishodu - kardiovaskularnoj smrtnosti ili prvoj hospitalizaciji zbog kroničnog zatajenja srca (HR 0,89, 95% CI 0,77-1,03, $p=0,118$).

Smrtnost bilo kojeg uzroka nije bila statistički značajna kad se ispitivala odvojeno u svakoj od tri studije CHARM.

Smrtnost bilo kojeg uzroka bila je, međutim, ocijenjena i u objedinjenoj populaciji ispitanika iz studija CHARM-Alternative i CHARM-Added (HR 0,88, 95% CI 0,79-0,98, $p=0,018$) i svih triju studija (HR 0,91, 95% CI 0,83-1,00, $p=0,055$).

Povoljni učinci kandesartana na kardiovaskularnu smrtnost i hospitalizaciju zbog kroničnog srčanog zatajenja bili su konzistentni bez obzira na dob i spol bolesnika te istodobno primijenjene lijekove. Kandesartan je također bio djelotvoran i u bolesnika koji su istodobno uzimali beta-blokatore i ACE inhibitore, a povoljni učinak se održao bez obzira jesu li bolesnici uzimali ACE inhibitore u ciljanoj dozi prema preporučenim terapijskim smjernicama.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (istisna frakcija lijeve klijetke, LVEF $\leq 40\%$), kandesartan smanjuje sistemski vaskularni otpor i plućni kapilarni tlak, povećava aktivnost renina u plazmi i koncentraciju angiotenzina II te smanjuje razinu aldosterona.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon oralne primjene kandesartancileksetil se pretvara u djelatnu tvar kandesartan. Apsolutna bioraspoloživost kandesartana približno je 40% nakon primjene oralne otopine kandesartancileksetila. Pri usporedbi s oralnom otopinom relativna bioraspoloživost tablete iznosi približno 34%, s vrlo malim odstupanjima. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost tablete stoga iznosi 14%. Srednja maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) postiže se 3-4 sata nakon uzimanja tablete. Koncentracija kandesartana u serumu raste linearno s povećanjem doze u terapijskom rasponu doza. Nisu primijećene razlike u farmakokinetici kandesartana koje se odnose na spol. Na površinu ispod krivulje koncentracija u serumu-vrijeme (AUC) kandesartana, hrana nema značajnoga učinka.

Kandesartan se snažno veže za proteine u plazmi (više od 99%). Prividni volumen distribucije kandesartana iznosi 0,1 l/kg.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost kandesartana.

Biotransformacija i eliminacija

Kandesartan se uglavnom izlučuje nepromijenjen preko urina i žuči, a samo se manjim dijelom odstranjuje jetrenim metabolizmom (CYP2C9). Dostupne studije interakcija ne pokazuju učinak na CYP2C9 i CYP3A4. Na temelju *in vitro* podataka, ne očekuju se interakcije *in vivo* s lijekovima čiji metabolizam ovisi o izoenzimima CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4 iz sustava citokroma P450. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) kandesartana približno je 9 sati. Nema akumulacije nakon višekratnog doziranja.

Ukupni klirens kandesartana u plazmi iznosi oko 0,37 ml/min/kg, a renalni klirens oko 0,19 ml/min/kg. Renalna eliminacija kandesartana se odvija glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze ^{14}C -označenoga kandesartancileksetila, približno se 26% doze izlučilo u urin u obliku kandesartana, a 7% kao neaktivni metabolit, dok se približno 56% doze našlo u fecesu u obliku kandesartana, a 10% u obliku neaktivnog metabolita.

Farmakokinetika posebnih skupina bolesnika

U starijih bolesnika (iznad 65 godina) povećan je C_{max} i AUC kandesartana za približno 50%, odnosno 80%, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Odgovor krvnoga tlaka i incidencija štetnih događaja nakon uzimanja kandesartana bile su, međutim, slične u starijih i mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom, C_{max} i AUC kandesartana porasli su tijekom višekratnog doziranja za 50%, odnosno 70%, dok se poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) nije

promijenilo, u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Promjene u bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom iznosile su za iste pokazatelje 50%, odnosno 110%. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) kandesartana se približno udvostručilo u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega. AUC kandesartana bio je u bolesnika na hemodijalizi sličan vrijednostima u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

U dva ispitivanja, od kojih su oba uključivala bolesnike sa blagom do umjereno oštećenom funkcijom jetre, primijećeno je povećanje srednje vrijednosti AUC kandesartana za približno 20% u jednom ispitivanju i 80% u drugom ispitivanju (vidjeti dio 4.2). Nema iskustava s bolesnicima s teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva kandesartana ocijenjena su u djece s hipertenzijom u dobi od 1 do <6 godina te od 6 do <17 godina u dva farmakokinetička ispitivanja s primjenom jedne doze lijeka.

U dobnoj skupini od 1 do <6 godina, 10 djece tjelesne težine 10 do <25 kg primilo je jednu dozu oralne suspenzije od 0,2 mg/kg. Nije bilo korelacije između C_{max} i AUC-a s dobi ili tjelesnom težinom. Nisu prikupljeni podaci o klirensu; stoga nije poznato postoji li korelacija između klirensa i težine/dobi u ovoj populaciji.

U dobnoj skupini od 6 do <17 godina, 22 djece je primilo jednu dozu u obliku tablete od 16 mg. Nije bilo korelacije između C_{max} , odnosno AUC-a i dobi. Međutim, čini se da postoji značajna korelacija između tjelesne težine i C_{max} ($p=0,012$) te AUC-a ($p=0,011$). Nisu prikupljeni podaci o klirensu; stoga nije poznato postoji li korelacija između klirensa i težine/dobi u ovoj populaciji.

Izloženost u djece mlađe od 6 godina bila je slična onoj u odraslih koji su primili istu dozu.

Farmakokinetika kandesartancileksetila nije ispitivana u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dokaza o abnormalnoj sistemskejsk toksičnosti ili toksičnosti ciljnoga organa klinički relevantnih doza. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene kandesartan je u visokim dozama djelovao na bubrege i na parametre crvenih krvnih stanica miševa, štakora, pasa i majmuna. Kandesartan je uzrokovao smanjenje vrijednosti parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Učinci na bubrege (primjerice, intersticijski nefritis, tubularna distenzija, bazofilni tubuli; povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi), bili su uzrokovani kandesartanom što bi se moglo pripisati hipotenzivnom učinku koji dovodi do promjena u renalnoj perfuziji. Dodatno, u provedenim ispitivanjima kandesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da su te promjene nastale farmakološkim djelovanjem kandesartana. Za terapijske doze kandesartana kod ljudi čini se da hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerularnih stanica nema nikakvo značenje.

U pretkliničkim ispitivanjima u normotenzivnih novooškoćenih i mladih štakora kandesartan je uzrokovao smanjenje tjelesne težine i težine srca. Kao i u odraslih životinja, smatra se da su ti učinci posljedica farmakološkog djelovanja kandesartana. Pri najnižoj dozi od 10 mg/kg izloženost kandesartanu bila je 12 do 78 puta veća od razine izloženosti u djece u dobi od 1 do <6 godina koja su primala kandesartancileksetil u dozi od 0,2 mg/kg te 7 do 54 puta veća od one u djece u dobi od 6 do <17 godina koja su primala kandesartancileksetil u dozi od 16 mg. S obzirom da u tim ispitivanjima nije utvrđena razina pri kojoj nije bilo učinaka, sigurnosna granica za učinke na težinu srca, kao ni klinički značaj ovog nalaza nisu poznati.

Fetotoksičnost je primijećena u kasnoj fazi trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Neklinički podaci iz provedenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja mutagenosti ne ukazuju da kandesartan ima mutageni ili klastogeni učinak u uvjetima kliničke primjene.

Nema dokaza o karcinogenosti kandesartana.

Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav ima kritičnu ulogu za razvoj bubrega *in utero*. Pokazalo se da blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava uzrokuje poremećaj u razvoju bubrega u vrlo mladih miševa. Primjena lijekova koji djeluju izravno na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav može poremetiti normalan razvoj bubrega. Stoga djeca mlađa od jedne godine ne smiju primati kandesartan (vidjeti dio 4.3.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
hidroksipropilceluloza
makrogol 8000
karmelozakalcij
magnezijev stearat
željezov oksid, crveni (E172) – samo kod tableta od 8 mg, 16 mg i 32 mg

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al): 28, 30, 56 ili 60 tableta u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Karbis 4 mg tablete: HR-H-095463649
Karbis 8 mg tablete: HR-H-190998256
Karbis 16 mg tablete: HR-H-768922304
Karbis 32 mg tablete: HR-H-800169048

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30.08.2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26.06.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. kolovoza 2025.