

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Kandepres 8 mg tablete
Kandepres 16 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kandepres 8 mg tablete: Jedna tableta sadrži 8 mg kandesartancileksetila.
Kandepres 16 mg tablete: Jedna tableta sadrži 16 mg kandesartancileksetila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Kandepres 8 mg tablete: Jedna tableta sadrži 190,12 mg laktoza hidrata.
Kandepres 16 mg tablete: Jedna tableta sadrži 181,73 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Kandepres 8 mg tablete su okrugle, bijele bikonveksne tablete debljine 3,7 mm i promjera 9,5 mm, s urezom s obje strane. Tablete imaju oznaku CC s jedne strane te oznaku 08 s druge strane.
Kandepres 16 mg tablete su okrugle, svijetlo crvene bikonveksne tablete debljine 3,7 mm i promjera 9,5 mm, s urezom s obje strane. Tablete imaju oznaku CC s jedne strane te oznaku 16 s druge strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kandepres je indiciran za:

- Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih osoba.
- Liječenje hipertenzije kod 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

Doziranje kod hipertenzije

Preporučena početna doza i uobičajena doza održavanja je 8 mg jednom dnevno. Većina antihipertenzivnog učinka postiže se unutar četiri tjedna. U nekih bolesnika u kojih krvni tlak nije adekvatno kontroliran, doza se može povećati na 16 mg jednom dnevno, sve do maksimalne doze od 32 mg jednom dnevno. Liječenje treba prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka.

Kandesertan se također može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.). Dodatkom hidroklorotiazida postiže se aditivni antihipertenzivni učinak u kombinaciji s različitim dozama kandesartana.

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba početne doze u starijih bolesnika.

Bolesnici sa smanjenim intravaskularnim volumenom

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom 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 oštećenjem ili u zadnjem stadiju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <15 ml/min), (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

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

Bolesnici negroidne rase

Antihipertenzivni učinak kandesartana je manje izražen u bolesnika negroidne rase u odnosu na bolesnike drugih rasa. Stoga, titracija prema višim dozama te konkomitantna terapija mogu učestalije biti potrebni za kontrolu krvnog tlaka bolesnika negroidne rase, nego kod 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 povisiti na najviše 8 mg jednom dnevno.
- Za bolesnike tjelesne težine ≥ 50 kg: U bolesnika čiji krvni tlak nije dovoljno dobro kontroliran doza se može povisiti na 8 mg jednom dnevno, a zatim po potrebi na 16 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.1.).

Doze više od 32 mg nisu ispitivane u pedijatrijskih bolesnika.

Veći dio antihipertenzivnog učinka postiže se unutar 4 tjedna.

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

Kandesartan nije ispitivan u djece s brzinom glomerularne filtracije manjom od 30 ml/min/ $1,73$ m² (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijski bolesnici negroidne rase

Antihipertenzivni učinak kandesartana je manje izražen u bolesnika negroidne rase u odnosu na bolesnike drugih rasa (vidjeti dio 5.1.).

Djeca u dobi od <1 do <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.
- Kandesartan je kontraindiciran u djece mlađe od 1 godine (vidjeti dio 4.3.).

Doziranje kod zatajenja srca

Uobičajena preporučena početna doza iznosi 4 mg jednom dnevno. Titracija prema višim dozama do ciljane doze od 32 mg jednom dnevno (maksimalna doza) ili do najviše podnošljive doze provodi 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.

Kandesartan se može primjenjivati s drugim terapijama za zatajenje srca, što uključuje ACE inhibitore, beta-blokatore, diuretike i digitalis ili kombinaciju tih lijekova. Kandesartan 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 kandesartana se ne preporučuje i smije se uzeti u obzir samo nakon pažljive procjene mogućih koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.1.).

Posebne skupine bolesnika

U starijih bolesnika, u bolesnika sa smanjenjem intravaskularnog volumena, oštećenom funkcijom bubrega te u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna početna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Primjenjuje se kroz usta.

Kandepres 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.

Drugi i treći trimestar 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 kandesartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²), (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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 kandesartanom.

Kad kandesartan 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 oštećenjem ili u zadnjem stadiju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <15 ml/min) je ograničeno. U tih se bolesnika kandesartan mora pažljivo titrirati, temeljito kontrolirajući krvni tlak.

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

Primjena u pedijatrijskih bolesnika, uključujući bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega

Kandesartan nije ispitivan u djece s brzinom glomerularne filtracije manjom od $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vidjeti dio 4.2).

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.

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 kandesartan 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.

Hemodijaliza

Tijekom dijalize krvni tlak može zbog smanjenog volumena plazme i aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava posebno osjetljivo reagirati na blokadu receptora AT1. Stoga, u bolesnika na hemodijalizi, kandesartan se mora pažljivo titrirati, uz temeljitu kontrolu 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

Postoje limitirani klinički podaci o primjeni kandesartana u bolesnika kojima je transplantiran bubreg.

Hipotenzija

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

U djece s mogućom deplecijom intravaskularnog volumena (npr. u bolesnika liječenih diureticima, naročito onih s poremećajem funkcije bubrega) liječenje kandesartanom mora 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 aortnog i mitralnog zaliska (hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija)

Kao što je slučaj s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez potreban je u bolesnika koji imaju hemodinamski značajnu stenozu aortnog 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 kandesartana.

Hiperkalemija

Istodobna primjena kandesartana i diuretika koji štede kalij, kalijevih dodataka, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu izazvati porast razine kalija (npr. heparina, kotrimoksazola također poznatog kao trimetoprim/sulfametoksazol), može dovesti do porasta serumskoga kalija u hipertenzivnih bolesnika. Kontrola razine kalija mora se poduzeti prema potrebi.

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

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 kandesartan i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Općenito

U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega pretežno ovise o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava (bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili podležecom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje drugim lijekovima koji djeluju na taj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili, rijetko, s akutnim zatajenjem bubrega. 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.

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

Trudnoća

Liječenje antagonistima angiotenzinskih II receptora ne smije se započeti za vrijeme trudnoće. Osim u slučajevima kada se kontinuirana terapija tim lijekovima smatra nužnom, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju biti liječene drugim antihipertenzivnim lijekovima koji imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Nakon što se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti, i ukoliko je prikladno, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

U bolesnica koje su dobile prvu mjesečnicu treba redovito procjenjivati 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.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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).

Istodobna primjena diuretika koji štede kalij, kalijevih dodataka, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu izazvati porast razine kalija (npr. heparina, kotrimoksazola također poznatog kao trimetoprim/sulfametoksazol), može dovesti do porasta serumskoga kalija u hipertenzivnih bolesnika. Kontrola razine kalija mora se poduzeti 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. Ukoliko je takva kombinacija nužna, potrebno je pažljivo pratiti razinu 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 moraju biti adekvatno hidrirani te se mora razmotriti i praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, te kasnije periodički.

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 trimestra trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana za vrijeme drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokazi o riziku teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog trimestra trudnoće nisu bili dovoljni za izvođenje zaključaka; ipak, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Slični rizici mogu biti prisutni s antagonistima receptora angiotenzina II, iako nema kontroliranih epidemioloških podataka za rizik s ovom skupinom lijekova. Osim ukoliko se nastavak liječenja antagonistima receptora angiotenzina II smatra nužnim, u bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti druge antihipertenzivne lijekove s utvrđenim profilom sigurnosti primjene za vrijeme

trudnoće. Nakon što se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti i ukoliko je prikladno, započeti s drugom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg trimestra uzrokuje u ljudi fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) u ljudi.

Ukoliko se izlaganje antagonistima receptora angiotenzina II dogodilo tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II mora se pomno promatrati zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Podatke o reproduktivnoj toksičnosti kandesertana kod životinja vidjeti u dijelu 5.3.

Dojenje

Budući da nema dostupnih informacija o primjeni kandesartana tijekom dojenja, kandesartan se ne preporučuje pa treba dati prednost drugoj terapiji s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

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 kandesartanom može povremeno pojaviti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

Liječenje hipertenzije

Sažetak sigurnosnog profila

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 nuspojava bio je sličan za kandesertancileksetil (3,1%) i placebo (3,2%).

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

Tablični prikaz nuspojava

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

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $<1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $<1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$), i vrlo rijetke ($<1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	Često	Respiratorne infekcije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Vrlo rijetko	Hiperkalemija, hiponatrijemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Omaglica/vrtoglavica, glavobolja
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Vrlo rijetko	Kašalj
<i>Poremećaji probavnog</i>	Vrlo rijetko	Mučnina, intestinalni angioedem

<i>sustava</i>	Nije poznato	Proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Vrlo rijetko	Povišenje jetrenih enzima, abnormalna funkcija jetre ili hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Vrlo rijetko	Angioedem, osip, urtikarija, svrbež
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo rijetko	Bol u leđima, artralgiya, mijalgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Oštećenje funkcije 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 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, hiponatrijemija 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 srčanog zatajenja

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustveni 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 placeba (n=3769) pokazala je da je 21,0% bolesnika iz skupine koja je primala kandesartancileksetil, odnosno 16,1% bolesnika iz skupine koja je primala placebo, odustalo od daljnjeg uzimanja 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.

Tablični prikaz nuspojava

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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Često	Hiperkalemija
	Vrlo rijetko	Hiponatrijemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Vrlo rijetko	Omaglica, glavobolja
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Često	Hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Vrlo rijetko	Kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Mučnina
	Nije poznato	Proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Vrlo rijetko	Povišenje jetrenih enzima, abnormalna funkcija jetre ili hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Vrlo rijetko	Angioedem, osip, urtikarija, svrbež
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Vrlo rijetko	Bol u leđima, artralgiya, mialgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često	Oštećenje funkcije 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 nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prema farmakološkim razmatranjima, glavna manifestacija predoziranja vjerojatno je 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 simpatomimetički lijekovi.

Kandesartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; 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 ciljnog 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 vezuje 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 primjene

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 effect“) 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 učinak povećanja doze sa 16 mg na 32 mg jedanput dnevno prosječno 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 učinka („trough effect“) u intervalu između dviju doza. Antihipertenzivni učinak i podnošljivost kandesartana i losartana su uspoređivani u dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja na ukupno 1.268 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom. Prosječno sniženje 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-aldosteronski sustav imaju manje izražen antihipertenzivni učinak u bolesnika negroidne rase (obično je to populacija s malim vrijednostima renina) nego u ostalih. To se odnosi i na kandesartan. U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju kod 5.156 bolesnika s dijastolickom hipertenzijom, razina sniženja krvnoga tlaka tijekom liječenja kandesartanom bila je

značajno manja u bolesnika negroidne rase nego u ostalih bolesnika (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 4.937 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 (Study on COgnition and Prognosis in Elderly). Bolesnici su primali kandesartancileksetil ili placebo uz drugo antihipertenzivno liječenje 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 skupini bolesnika koji su primali kandesartan bilo je 26,7 događaja na 1000 bolesničkih godina, dok je u kontrolnoj skupini bilo 30,0 događaja na 1000 bolesničkih godina (relativni rizik 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

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 negroidne rase, a 29% je bilo 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 negroidne rase u odnosu na druge bolesnike.

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 (od engl. *Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*).

Taj se, 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=2.028) 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 = 2.548) s bolesnicima kojima je LVEF bio $\leq 40\%$ i koji su se liječili ACE inhibitorima te CHARM-Preserved (n = 3.023) s bolesnicima kojima je LVEF iznosio $> 40\%$. Bolesnici koji su primali optimalnu terapiju za 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 ugroženosti (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% bolesnika koji su primali kandesartan (95% CI 30,1 do 36,0) i u 40% 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 studije, smrtnost bilo kojeg uzroka ili prva hospitalizacija zbog kroničnog srčanog zatajenja, također se pokazao 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) i 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 ugroženosti (HR) 0,85, 95% CI 0,75-0,96, $p = 0,011$). To odgovara smanjenju relativnoga rizika od 15%. Pojava ovog kombiniranog ishoda studije zabilježena je u 37,9% bolesnika koji su primali kandesartan (95% CI 35,2 do 40,6) i 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) i 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 kompozitornih ishoda 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 ispitala odvojeno u svakoj od tri studije CHARM. Smrtnost bilo kojeg uzroka bila je, međutim, ocijenjena 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 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.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. 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 značajno 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 (eng. *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.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene kandesartancileksetil pretvara se u djelatnu tvar kandesartan. Apsolutna bioraspoloživost kandesartana približno je 40% nakon primjene oralne suspenzije kandesartancileksetila. Pri usporedbi s oralnom suspenzijom relativna bioraspoloživost tablete iznosi približno 34%, s vrlo malim odstupanjima. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost tablete stoga iznosi 14%. Srednja maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se 3-4 sata nakon uzimanja tablete. Koncentracija kandesartana u plazmi 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-vrijeme (AUC) kandesartana hrana nema značajnoga učinka.

Distribucija

Kandesartan se snažno veže za proteine plazme (>99%). Prividni je volumen distribucije kandesartana 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 urinu 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 krvnog tlaka i incidencija štetnih događaja nakon uzimanja kandesartana bile su, međutim, slične u starijih i mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, $C_{\max}$ 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 funkcijom bubrega. Promjene u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega iznosile su za iste pokazatelje 50%, odnosno 110%. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) kandesartana približno se 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 s 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 funkcije 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 te dobi ili tjelesne težine. 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 podjednaka je 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 sistemskoj 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 (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. Osim toga, u provedenim ispitivanjima kandesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da su te promjene nastale

farmakološkim djelovanjem kandesartana. Za terapijske doze kandesartana u ljudi hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerularnih stanica čini se nema nikakvo značenje.

U pretkliničkim ispitivanjima u normotenzivnih novookočenih 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 gravidnosti (vidjeti dio 4.6.).

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

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 kod 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

- natrijev dokuzat
- natrijev laurilsulfat
- karmelozakalcij
- kukuruzni škrob, prethodno geliran
- hidroksipropilceluloza
- laktoza hidrat
- magnezijev stearat
- željezov oksid, crveni (E172) – u Kandepres 16 mg tabletama

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Kandepres 8 mg tablete

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Kandepres 16 mg tablete:

Lijek ne zahtijeva posebne uvjeta čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

Kandepres 8 mg tablete: HR-H-287763894

Kandepres 16 mg tablete: HR-H-071620364

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. rujan 2013./11. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. prosinca 2024.