

## CHARKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karbis, 16 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu (*Candesartanum cilexetilum*).

Substancja pomocnicza:

Każda tabletki zawiera 77,33 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Jasnorożowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi brzegami i z rowkiem podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze pierwotne.

Leczenie pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 40\%$ ) jako leczenie wspomagające w leczeniu inhibitorami ACE lub, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 8 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę. Jeżeli po 4 tygodniach leczenia dawką 16 mg raz na dobę ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane, można zwiększyć dawkę, maksymalnie do 32 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1). Jeżeli po zastosowaniu dawki maksymalnej ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia. Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe osiągnięte jest w ciągu 4 tygodni leczenia.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Pacjenci ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej*

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia, takich jak pacjenci ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, można rozważyć zastosowanie dawki początkowej 4 mg (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy dostosować zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) są ograniczone (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg raz na dobę. Dawka może być zmieniana zależnie od reakcji pacjenta na leczenie. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

#### *Leczenie skojarzone*

Włączenie do leczenia leków moczopędnych z grupy tiazydów, takich jak hydrochlorotiazyd, zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Karbis.

#### *Pacjenci rasy czarnej*

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. W związku z tym u tych pacjentów częściej może być konieczne zwiększenie dawki produktu leczniczego Karbis i zastosowania leczenia skojarzonego dla uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1).

#### Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Karbis wynosi 4 mg raz na dobę. Zwiększanie dawki do docelowej dawki 32 mg raz na dobę lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta może być dokonywane przez podwajanie dotychczasowej dawki w odstępach przynajmniej 2-tygodniowych (patrz punkt 4.4).

#### *Szczególne grupy pacjentów*

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewydolnością nerek czy z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

#### *Leczenie skojarzone*

Produkt leczniczy Karbis może być podawany z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi, lekami moczopędnymi i glikozydami naporstnicy; można też zastosować kilka tych leków jednocześnie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### Podawanie leku

Produkt leczniczy Karbis należy przyjmować raz na dobę, w czasie posiłków lub niezależnie od posiłków.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Karbis u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ponieważ dane dotyczące jego bezpieczeństwa i skuteczności są niewystarczające (patrz punkty 5.1 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Karbis.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).  
Ciężka niewydolność wątroby i (lub) zastój żółci (cholestaza).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zaburzenia czynności nerek

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów wrażliwych przyjmujących produkt leczniczy Karbis można spodziewać się wystąpienia zmian w czynności nerek.

Podczas stosowania produktu leczniczego Karbis u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek zaleca się okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) są ograniczone. W tej grupie pacjentów ustalanie dawki produktu leczniczego Karbis powinno być ostrożne i połączone z dokładną kontrolą ciśnienia tętniczego.

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna obejmować okresowe badania czynności nerek, zwłaszcza u osób powyżej 75 roku życia oraz u osób z zaburzoną czynnością nerek. W trakcie ustalania dawki produktu leczniczego Karbis zalecane jest kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi >265 µmol/l (>3 mg/dl).

##### Leczenie skojarzone z inhibitorem ACE w niewydolności serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza zaburzeń czynności nerek i hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku jednoczesnego stosowania kandesartanu i inhibitorów ACE (patrz punkt 4.8). Należy regularnie i dokładnie monitorować stan pacjentów, u których zastosowano takie leczenie.

##### Hemodializa

U pacjentów dializowanych blokada receptora AT<sub>1</sub> może wywołać znaczne zmiany ciśnienia tętniczego, ponieważ mają oni zmniejszoną objętość osocza i zwiększoną aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron. W związku z tym u pacjentów hemodializowanych dobór dawki produktu leczniczego Karbis powinien być ostrożny i połączony z dokładną kontrolą ciśnienia tętniczego.

##### Zwężenie tętnicy nerkowej

Inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, np. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), mogą zwiększać stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Można spodziewać się podobnego działania podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II.

##### Przeszczepienie nerki

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Karbis u pacjentów po przeszczepie nerki.

##### Niedociśnienie tętnicze

Podczas stosowania produktu leczniczego Karbis u pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących działanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, może to również dotyczyć pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, na przykład pacjentów przyjmujących duże dawki leków moczopędnych. W tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia oraz podjąć próbę wyrównania hipowolemii.

##### Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami angiotensyny II podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych może dojść do niedociśnienia tętniczego spowodowanego zahamowaniem układu

renina-angiotensyna. Bardzo rzadko niedociśnienie tętnicze może być ciężkie i może być konieczne podanie dożylnych płynów i (lub) leków zwiększających ciśnienie tętnicze.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej (kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory)

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, lub z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym na ogół nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Karbis u tych pacjentów.

#### Hiperkaliemia

W oparciu o doświadczenia w stosowaniu innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron można spodziewać się, że podawanie produktu leczniczego Karbis razem z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyna) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących produkt leczniczy Karbis może wystąpić hiperkaliemia. W trakcie podawania produktu leczniczego Karbis pacjentom z niewydolnością serca należy okresowo kontrolować stężenie potasu, zwłaszcza, jeżeli produkt leczniczy Karbis jest przyjmowany jednocześnie z inhibitorami ACE oraz lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, np. spironolaktonem.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II podczas ciąży. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po rozpoznaniu ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistami receptora angiotensyny II oraz, jeżeli jest to wskazane, zastosować alternatywną metodę leczenia (patrz punkt 4.6).

#### Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek zależą w znacznej mierze od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym również zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi lekami wpływającymi na ten układ prowadziło do ciężkiego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczności lub, rzadziej, do ciężkiej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć wystąpienia podobnych objawów podczas leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego podczas stosowania leków przeciwnadciśnieniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Produkt leczniczy Karbis zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Badania interakcji z innymi lekami przeprowadzono tylko u dorosłych.

W klinicznych badaniach farmakokinetyki uwzględniono następujące substancje: hydrochlorotiazyd, warfarynę, digoksynę, doustne środki antykoncepcyjne (tj. etynyloestradiol/lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypinę i enarapryl.

Kandesartan jest tylko w nieznacznym stopniu eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dane z przeprowadzonych badań interakcji nie wykazały żadnego wpływu na aktywność izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4, natomiast wpływ na inne izoenzymy cytochromu P 450 nie jest obecnie znany.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może ulec wzmocnieniu przy jednoczesnym stosowaniu innych leków obniżających ciśnienie, niezależnie od wskazań, w których zostały zastosowane.

W oparciu o doświadczenia w stosowaniu leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron można przyjąć, że podawanie produktu leczniczego Karbis razem z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą podnieść stężenie potasu (np. heparyna) może doprowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi.

Podczas jednoczesnego podawania soli litu i inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i nasilenie jego toksyczności. Podobne działanie może wystąpić przy jednoczesnym podawaniu z antagonistami receptora angiotensyny II, zatem zalecana jest regularna kontrola stężenia litu w surowicy.

Jeżeli równocześnie z antagonistami receptora angiotensyny II stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy >3g na dobę i niselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ciężkiej niewydolności nerek, oraz prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek. Skojarzenie to należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### Ciąża

Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). W czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
--

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast przerwać leczenie antagonistami receptora angiotensyny II oraz, jeżeli jest to wskazane, rozpocząć stosowanie alternatywnej metody leczenia.

Wiadomo, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku, gdy ekspozycja na antagonistów receptora angiotensyny II miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu. Dzieci, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Laktacja

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Karbis na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie farmakodynamicznych właściwości kandesartanu, jego wpływ na sprawność psychofizyczną jest mało prawdopodobny. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy jednak wziąć pod uwagę, że w trakcie leczenia mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Leczenie nadciśnienia tętniczego

Nie wykazano związku między wielkością dawki lub wiekiem pacjenta a występowaniem działań niepożądanych. Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych była niemal równie częsta przy podawaniu kandesartanu cyleksetylu (3,1%) jak i przy podawaniu placebo (3,2%).

W łącznej analizie badań klinicznych, następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem kandesartanu cyleksetylu (w odniesieniu do częstości działań niepożądanych po kandesartanie cyleksetylu) były zgłaszane z częstością co najmniej o 1% większą niż stwierdzoną po placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość występowania nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu oddechowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy/zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy

##### Badania diagnostyczne:

Nie stwierdzono klinicznie znaczącego wpływu kandesartanu cyleksetylu na wyniki rutynowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron zaobserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Zaobserwowano również zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika lub potasu i zmniejszenie stężenia sodu. Zwiększenie

aktywności aminotransferazy alaninowej, S-ALAT (S-GPT), obserwowano nieco częściej w grupie pacjentów przyjmujących kandesartan cyleksetyl (1,3%) niż w grupie przyjmującej placebo (0,5%). U pacjentów leczonych kandesartanem cyleksetylem zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest przeprowadzanie okresowych kontroli stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi.

#### Leczenie niewydolności serca

Profil działań niepożądanych kandesartanu cyleksetylu u pacjentów z niewydolnością serca był zgodny z farmakologicznymi właściwościami leku oraz stanem zdrowia pacjentów. W programie klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie kandesartanu cyleksetylu w dawkach do 32 mg (n = 3,803) i działanie placebo (n = 3,796), 21,0% pacjentów z grupy przyjmującej kandesartan cyleksetyl i 16,1% pacjentów z grupy przyjmującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Zaobserwowano następujące działania niepożądane:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek

#### Badania diagnostyczne:

Zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika i potasu. Zalecana jest okresowa kontrola stężenia kreatyniny i potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

#### Po wprowadzeniu leku do obrotu

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów wrażliwych (patrz punkt 4.4)

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych za główne objawy przedawkowania można uznać niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjentów do zdrowia odbywał się bez powikłań.

### Postępowanie po przedawkowaniu

W razie wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego, należy rozpocząć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe czynności życiowe. Należy ułożyć pacjenta na plecach, z nogami uniesionymi. Jeżeli nie następuje poprawa, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie, na przykład, 0,9% roztworu soli fizjologicznej. Jeżeli te środki okażą się niewystarczające, można podać leki sympatykomimetyczne.

Kandesartanu nie można usunąć za pomocą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II; Kod ACT: C09CA06.

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia i ma istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa też istotną rolę w patogenezie przerostu i uszkodzeń narządów. Najważniejsze działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz stymulacja wzrostu komórek odbywają się za pośrednictwem receptora typu 1 (AT<sub>1</sub>).

Kandesartan cyleksetyl jest prolekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Jest szybko przetwarzany na substancję czynną, kandesartan, na drodze hydrolizy estru, podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego. Kandesartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, działającym wybiórczo na receptory AT<sub>1</sub>, o silnym wiązaniu z receptorem i powolną dysocjacją z tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie zmniejsza aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ kandesartan nie ma wpływu na ACE, nie nasila on też działania bradykininy i substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych, podczas których porównywano kandesartan z inhibitorami ACE, występowanie kaszlu było rzadsze u pacjentów przyjmujących kandesartan cyleksetyl. Kandesartan nie blokuje ani nie wiąże się z innymi receptorami hormonów lub kanałami jonowymi o dużym znaczeniu w regulacji krążenia. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

### Nadciśnienie tętnicze

Kandesartan stosowany w nadciśnieniu tętniczym, powoduje zależne od dawki długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Po zażyciu pierwszej dawki nie dochodzi do znacznego lub nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, nie ma też „efektu z odbicia” po zakończeniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu, działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas długotrwałego leczenia pełne działanie przeciwnadciśnieniowe następuje zazwyczaj, niezależnie od przyjmowanej dawki, w ciągu czterech tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego stosowania leku. Zgodnie z wynikami metaanalizy, średnie zwiększenie skuteczności leczenia po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było nieznaczne. Biorąc pod uwagę występowanie różnic międzyosobniczych, u niektórych pacjentów można spodziewać się większej skuteczności po zwiększeniu dawki. Kandesartan cyleksetyl podawany raz na dobę zapewnia skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się przez ponad 24 godziny; między kolejnymi dawkami występuje niewielka różnica między maksymalnym i minimalnym działaniem leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 1268 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego/rozkurczowego) tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku wynosiło 13,1/10,5 mmHg w przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg w przypadku stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wyniosła 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zakażenia układu oddechowego (6,6% podczas stosowania kandesartanu i 8,9% w przypadku losartanu), ból głowy (kandesartan - 5,8%, losartan - 5,6%) i zawroty głowy (kandesartan - 4,4%, losartan - 1,9%).

W przypadku stosowania kandesartanu cyleksetylu razem z hydrochlorotiazydem wpływ tych leków na obniżenie ciśnienia sumuje się. Jednoczesne podawanie kandesartanu cyleksetylu oraz hydrochlorotiazydu lub amlodypiny jest dobrze tolerowane.

Kandesartan wykazuje podobną skuteczność bez względu na wiek i płeć pacjenta. Działanie przeciwnadciśnieniowe leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów rasy czarnej (populacja ze zwykle mniejszą aktywnością reninową osocza) jest słabsze niż u pacjentów innych ras. Dotyczy to również kandesartanu. W nierandomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mmHg i 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym nie wpływa na współczynnik przesączania kłębuszkowego. Powoduje natomiast zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego oraz frakcji filtracyjnej. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, że w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego kandesartanem cyleksetylem, zmniejsza się wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do klirensu kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-42%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II, 12-tygodniowe leczenie kandesartanem cyleksetylem w dawkach od 8 mg do 16 mg nie wywarło niepożądanego wpływu na stężenie glukozy we krwi i profil lipidów.

W randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku powyżej 80 lat) z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetyl lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów zażywających kandesartan ciśnienie tętnicze obniżyło się ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędnym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończone zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów zażywających kandesartan odnotowano 26,7 zdarzenia na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej - 30 zdarzeń na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI 0,75 do 1,06,  $p = 0,19$ ).

## Niewydolność serca

Badanie CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) wykazało, że leczenie kandesartanem cyleksetylem zmniejsza umieralność, konieczność hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz poprawia stan pacjentów z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory serca.

Badanie CHARM (międzynarodowe, kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby) obejmowało pacjentów z niewydolnością serca stopnia II do IV według klasyfikacji NYHA i składało się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative (n=2028) z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu ich nietolerancji (głównie z powodu kaszlu – 72%), u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Added (n=2548) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których LVEF była mniejsza niż 40% lub równa 40%; CHARM-Preserved (n=3023) z udziałem pacjentów, u których LVEF była większa niż 40%. Pacjenci leczeni optymalnie z powodu niewydolności serca byli przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan cyleksetyl (w dawkach zwiększanych stopniowo od 4 mg lub 8 mg do 32 mg raz na dobę, bądź największej tolerowanej dawki; średnia dawka wynosiła 24 mg) i obserwowani przez średnio 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało kandesartan cyleksetyl, w tym 63% w dawce 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative umieralność z powodu chorób układu krążenia lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (oceniane jako złożony punkt końcowy), była znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo [współczynnik ryzyka (HR) 0,77, 95% CI 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ]. Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. W badaniu tym jeden pacjent na 14 leczonych uniknął zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Ogólna umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (jako złożony punkt końcowy) była także znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu (HR 0,80, 95% CI 0,70-0,92,  $p = 0,001$ ). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylem poprawił się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ( $p = 0,008$ ).

W badaniu CHARM-Added umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (oceniane jako złożony punkt końcowy) była znacząco mniejsza po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo (HR 0,85, 95% CI 0,75-0,96,  $p = 0,011$ ). Wyniki te odpowiadają zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. W badaniu tym jeden pacjent na 23 leczonych kandesartanem uniknął zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Całkowita umieralność (z jakichkolwiek przyczyn) i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (jako złożony punkt końcowy) były również znacząco mniejsze podczas stosowania kandesartanu (HR 0,87, 95% CI 0,78-0,98,  $p = 0,021$ ). Kandesartan wpływał na zmniejszenie obu składowych złożonego punktu końcowego, czyli umieralności i chorobowości (hospitalizacja z powodu niewydolności serca). W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylem poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA ( $p = 0,020$ ).

W badaniu CHARM-Preserved umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (oceniane jako złożony punkt końcowy) nie była statystycznie mniejsza (HR 0,89, 95% CI 0,77-1,03,  $p = 0,118$ ). Różnica w porównaniu z placebo wynikała w tym badaniu ze zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Nie udowodniono wpływu na umieralność.

Ogólna umieralność nie była znamienne statystycznie mniejsza w żadnym z poszczególnych badań CHARM. Jednak ogólna umieralność była oceniana również łącznie w badaniach CHARM-

Alternative i CHARM-Added (HR 0,88, 95% CI 0,79-0,98, p=0,018) oraz wszystkich trzech badaniach (HR 0,91, 95% CI 0,83-1,00, p=0,055).

Korzystny wpływ kandesartanu na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca nie zależał od wieku, płci i innych stosowanych jednocześnie leków. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów zażywających jednocześnie  $\beta$ -adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny. Skuteczność kandesartanu stwierdzono niezależnie od stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w dawkach docelowych, zgodnie z zalecanymi schematami leczenia.

U pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory mniejsza lub równa 40%) kandesartan zmniejsza obwodowy opór naczyniowy i ciśnienie w kapilarach płucnych, zwiększa aktywność reninową osocza i stężenie angiotensyny II oraz zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Kandesartan cyleksetyl po podaniu doustnym jest przekształcany do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego wynosi około 40%. Względna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością. Szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi zatem 14%. Maksymalne stężenie kandesartanu w surowicy występuje po 3 do 4 godzin od zażycia tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależnej od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Pokarm nie wpływa istotnie na wielkość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg mc.

### Metabolizm i wydalanie

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią. Tylko niewielka część jest eliminowana podczas metabolizmu wątrobowego. Okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg mc., w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu kandesartanu cyleksetylu znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieaktywnych metabolitów, podczas gdy w kale 56% dawki wykrywa się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieaktywnych metabolitów.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) maksymalne stężenie w surowicy zwiększało się o około 50%, a pole pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększało się o około 80%. Jednakże działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu kandesartanu cyleksetylu są podobne u pacjentów młodych i w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz pola pod krzywą stężeń dla kandesartanu zwiększały się podczas wielokrotnego podawania dawek w przybliżeniu odpowiednio o 50 i 70%. Okres półtrwania nie zmieniał się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz pola pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększały się odpowiednio o około 50 i 110%. Okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężką

niewydolnością nerek. Pola pod krzywą stężeń kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie i u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek były podobne.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby pole pod krzywą stężeń kandesartanu zwiększało się o 23% (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania kandesartanu w dawkach leczniczych. Badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być spowodowany zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, co powodowało zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto kandesartan powoduje rozrost i (lub) przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Nie obserwowano rozrostu (przerostu) komórek aparatu przykłębuszkowego u ludzi podczas stosowania kandesartanu w dawkach terapeutycznych.

Toksyczny wpływ na płód obserwowano w późniejszym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Kandesartan stosowany w dawkach terapeutycznych w badaniach *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutagenności nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w warunkach stosowania klinicznego.

Kandesartan nie wykazuje działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Makrogol 8000  
Hydroksypropylceluloza  
Karmeloza wapniowa  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.  
Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY, POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO ZEZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**