

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ANDESART

8 mg

16 mg

tableta

kandesartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 8 mg kandesartan cileksetila.

Svaka tableta sadrži 16 mg kandesartan cileksetila.

Pomoćna supstanca:

	8 mg tablete	16 mg tablete
Laktoza	84,93 mg	77,33 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

8 mg: bijele, okrugle, blago bikonveksne, neobložene tablete, sa urezanim "AS 8" na jednoj strani.

16 mg: bijele, okrugle, blago bikonveksne, neobložene tablete, sa urezanim "AS 16" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Andesart se koristi za:

- liječenje esencijalne hipertenzije;
- liječenje hipertenzije kod djece i adolescenata u dobi od 6 do <18 godina;
- liječenje odraslih pacijenata sa srčanim zatajenjem ili oštećenom sistoličkom funkcijom lijeve komore (ejekciona frakcija lijeve komore $\leq 40\%$) kada se inhibitori angiotenzin konvertrajućeg enzima (ACE) ne podnose ili kao dodatna terapija ACE-inhibitorima kod pacijenata sa simptomatskim srčanim zatajenjem uprkos optimalnoj terapiji, kada se antagonisti mineralokortikoidnih receptora ne podnose (pogledajte 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 lijeka Andesart je 8 mg jedanput dnevno.

Najveći antihipertenzivni učinak postiže se nakon 4 sedmice. Kod nekih antihipertenzivnih pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan, doza može biti povećana na 16 mg jedanput dnevno do najveće doze od 32 mg jedanput dnevno. Terapija treba biti prilagođena s obzirom na reakciju krvnog pritiska.

Andesart se takođe može davati s ostalim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodatak hidrohlorotiazida ima dodatni antihipertenzivni učinak sa različitim dozama lijeka Andesart.

Osobe starije životne dobi

Kod osoba starije životne dobi nije potrebno početno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa deplecijom intravaskularnog volumena

Početna doza od 4 mg može se uvesti kod pacijenata sa rizikom od hipotenzije, kao što su pacijenti sa mogućom deplecijom volumena (takođe pogledajte poglavlje 4.4).

Pacijenti s oštećenom bubrežnom funkcijom

Početna doza je 4 mg kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, uključujući pacijente na hemodijalizi. Dozu treba titrirati zavisno od reakcije. Iskustva kod pacijenata sa veoma teškim ili terminalnim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničena ($Cl_{\text{kreatinin}} < 15 \text{ ml/min}$) (pogledajte poglavlje 4.4).

Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se početna doza od 4 mg. Doza treba biti određena s obzirom na odgovor. Andesart je kontraindikovano kod pacijenata sa jakim oštećenjem funkcije jetre i/ili kolestazom (pogledajte dijelove 4.3 i 5.2).

Pacijenti crne rase

Antihipertenzivni učinak kandesartana manji je kod pacijenata crne boje kože nego kod pripadnika druge rase. Zbog toga je potrebno povećanje doze lijeka Andesart, a istovremena terapija može zahtijevati češću kontrolu krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pacijenata druge boje kože (pogledajte poglavlje 5.1).

Pedijatrijska populacija

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

Preporučena početna doza je 4 mg jedanput dnevno.

- Za pacijente sa tjelesnom masom <50 kg: kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan, doza se može povećati do najviše 8 mg jedanput dnevno.
- Za pacijente sa tjelesnom masom ≥50 kg: kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan, doza se može povećati na 8 mg jedanput dnevno i zatim na 16 mg jedanput dnevno ako je potrebno (pogledajte dio 5.1).

Doze iznad 32 mg nisu još ispitivane kod pedijatrijskih pacijenata. Većina antihipertenzivnih učinaka postiže se unutar 4 sedmice.

Kod djece sa mogućom intravaskularnom deplecijom volumena (npr. pacijenti liječeni diureticima, naročito oni s oštećenom funkcijom bubrega), terapiju lijekom Andesart treba započeti uz strogi ljekarski nadzor. Takođe je potrebno razmotriti nižu početnu dozu od uobičajene, gore navedene, početne doze (pogledajte dio 4.4).

Andesart nije ispitivan kod djece uz stepen glomerularne filtracije manji od $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (pogledajte dio 4.4).

Pacijenti crne rase

Antihipertenzivni učinak je manje izražen kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata koji nisu pripadnici crne rase (pogledajte dio 5.1).

Djeca u dobi ispod 1 godine do <6 godina

- Sigurnost i djelotvornost kod djece u dobi od 1 do <6 godina nisu utvrđene.
- Iako su recentni dostupni podaci navedeni u dijelu 5.1, preporuku za doziranje nije moguće dati.
- Andesart je kontraindikovano kod djece ispod jedne godine starosti.

Doziranje kod zatajenja srca

Uobičajena preporučena početna doza lijeka Andesart je 4 mg jedanput dnevno. Povećavanje doze do ciljane doze od 32 mg jedanput dnevno (najveća doza) (ili najviša tolerisana doza provodi se udvostručavanjem doze u intervalima od najmanje 2 sedmice (pogledajte poglavlje 4.4). Evaluacija pacijenata sa srčanim zatajenjem treba uvijek obuhvatiti ocjenu bubrežne funkcije, uključujući praćenje kreatinina i kalija u serumu. Andesart se može primjenjivati sa drugim terapijama za zatajenje srca, što uključuje ACE-inhibitore, beta-blokatore, diuretike i digitalis ili kombinaciju tih lijekova. Andesart se može primjenjivati istovremeno sa ACE-inhibitorima kod pacijenata sa simptomatskim zatajenjem srca uprkos optimalnoj standardnoj terapiji za zatajenje

srca kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne podnose. Kombinacije ACE-inhibitora, diuretika koji štede kalijum i lijeka Andesart 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).

Populacije posebnih pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje početne doze za pacijente starije životne dobi ili za pacijente sa deplecijom intravaskularnog volumena, oštećenjem bubrežne funkcije ili blagim do umjerenim oštećenjem jetrine funkcije.

Pedijatrijska populacija

Neškodljivost i djelotvornost lijeka Andesart u terapiji hipertenzije i srčanog zatajenja kod djece u dobi od rođenja do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Primjena (način davanja)

Andesart treba uzeti jedanput dnevno sa hranom ili bez nje. Hrana ne utiče na bioraspoloživost kandersatana.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu (vidjeti u dijelu 6.1).

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

Teško oštećenje funkcije jetre i/iliolestaza. Djeca mlađa od 1 godine (pogledajte dio 5.3).

Istovremena primjena lijeka Andesart sa lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom 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 neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kao s ostalim lijekovima koji inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, kod osjetljivih pacijenata koji uzimaju Andesart može doći do promjena u bubrežnoj funkciji.

Kad se Andesart primjenjuje kod osjetljivih pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se periodično praćenje nivoa kalija i kreatinina u serumu. Iskustva kod pacijenata sa veoma teškim ili terminalnim oštećenjem bubrežne funkcije (Cl_{kreatinin} <15 ml/min) su ograničena. Kod tih pacijenata Andesart treba pažljivo titrirati uz pomno praćenje krvnog pritiska.

Evaulacija pacijenata sa zatajenjem srca treba uključiti povremene procjene bubrežne funkcije, naročito kod pacijenata od 75 godina ili pacijenata starije životne dobi s oštećenom bubrežnom funkcijom. Takođe se preporučuje praćenje serumskog kreatinina i kalija tokom titracije doze lijeka Andesart. Klinička ispitivanja kod srčanog zatajenja nisu uključivala pacijente sa serumskim kreatininom >265 µmol/l (>3 mg/dl).

Primjena kod pedijatrijskih pacijenata, uključujući pacijente s oštećenom bubrežnom funkcijom

Andesart nije ispitivan kod djece sa stepenom glomerularne filtracije manjim od 30 ml/min/1,73m² (pogledajte dio 4.2).

Istovremena terapija sa ACE-inhibitorom kod srčanog zatajenja

Rizik od neželjenih dejstava, naročito hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije

(uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se Andesart primjenjuje u kombinaciji sa ACE-inhibitorom. Trostruka kombinacija ACE-inhibitora, antagonista mineralokortikoidnog receptora i kandesartana takođe nije preporučljiva. Primjena ovih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz učestalo pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Hemodijaliza

Tokom dijalize krvni pritisak može biti naročito osjetljiv na blokadu AT₁-receptora kao rezultata smanjenog volumena plazme i aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Zbog toga Andesart treba pažljivo titrirati uz temeljno praćenje krvnog pritiska kod pacijenata na hemodijalizi.

Stenoza bubrežne arterije

Drugi lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, uključujući antagoniste angiotenzin II receptora (AIIIRA) mogu povećati ureu i kreatinin u krvi kod pacijenata sa stenozom bilateralne bubrežne arterije ili arterije solitarnog bubrega.

Transplantacija bubrega

Postoje ograničeni klinički dokazi u odnosu na davanje lijeka Andesart pacijentima sa transplantacijom bubrega izvršenom u skorije vrijeme.

Hipotenzija

Kod pacijenata sa srčanim zatajenjem koji uzimaju Andesart može doći do hipotenzije. Može se takođe pojaviti kod hipertenzivnih pacijenata s intravaskularnom deplecijom volumena, kao i kod onih koji primaju velike doze diuretika. Potreban je oprez kad se uvodi terapija i kad se treba postići korekcija hipovolemije.

Kod djece sa mogućom intravaskularnom deplecijom volumena (npr. pacijenti liječeni diureticima, naročito oni s oštećenom funkcijom bubrega), terapiju lijekom Andesart treba započeti uz strogi ljekarski nadzor. Takođe je potrebno razmotriti nižu početnu dozu (pogledajte dio 4.2).

Anestezija i operativni zahvat

Hipotenzija se može pojaviti tokom anestezije i operacije kod pacijenata liječenih antagonistima angiotenzina II zbog blokade renin-angiotenzinskog sistema. Veoma rijetko hipotenzija može biti tako jaka da zahtijeva primjenu intravenoznih tečnosti i/ili vazopresora.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska (opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija)

Kao s ostalim vazodilatatorima, potreban je naročit oprez kod pacijenata oboljelih od hemodinamički relevantne stenozе aortnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Primarni hiperaldosteronizam

Budući da pacijenti s primarnim hiperaldosteronizmom generalno ne reaguju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju inhibicijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, upotreba lijeka Andesart nije preporučljiva.

Hiperkalijemija

Istovremena upotreba lijeka Andesart i diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, zamjena za so koje sadržavaju kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati nivo kalija (npr. heparin, kotrimoksazol poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) može dovesti do povećanja kalija u serumu preosjetljivih pacijenata. Potrebno je odgovarajuće praćenje kalija.

Do hiperkalijemije može doći kod pacijenata sa srčanim zatajenjem, koji su koristili terapiju lijekom Andesart. Preporučuje se povremeno praćenje serumskog kalija.

Kombinacija ACE-inhibitora, diuretika koji štedi kalij (npr. spironolakton) i lijeka Andesart se ne preporučuje, te može doći u obzir tek nakon pažljive procjene mogućih koristi i rizika.

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II se ne smiju uvoditi tokom trudnoće. AIIIRA se ne smiju uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se liječenje antagonistom receptora angiotenzina II smatra nužnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću moraju preći na alternativni antihipertenzivni lijek s utvrđenim profilom neškodljivosti kod upotrebe u trudnoći. Kad se dijagnostikuje trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora biti odmah prekinuto, i ako je to prikladno, započeti alternativnu terapiju (pogledajte poglavlja 4.3. i 4.6).

Kod pacijentkinja nakon menarhe, mogućnost trudnoće treba procijeniti na redovnoj osnovi. Potrebno je dati odgovarajuću informaciju i/ili poduzeti korake kako bi se spriječio rizik izlaganja tokom trudnoće (pogledajte dijelove 4.3. i 4.6).

Opšte informacije

Kod pacijenata čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega zavise predominantno od aktivnosti renin- angiotenzin-aldosteronskog sistema (npr. pacijenti sa teškim kongestivnim zatajenjem srca ili osnovnom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), terapija drugim lijekovima koji djeluju na taj sistem povezana je s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili rjeđe akutnim zatajenjem bubrega. Slični učinci ne mogu se isključiti s antagonistima angiotenzin II receptora. Kao kod bilo kojeg antihipertenzivnog lijeka, pretjerani pad krvnog pritiska kod pacijenata s ishemijskom kardiopatijom ili ishemičnom cerebrovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Antihipertenzivni učinak kandesartana može biti povećan drugim lijekovima koji mogu sniziti krvni pritisak, a koji se propisuju kao antihipertenzivi ili se propisuju za druge indikacije.

Ovaj lijek sadrži laktozu monohidrat.

Pacijenti sa rijetkim nasljednim teškoćama zbog intolerancije galaktoze, deficitom *Lapp* laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcije, ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Supstance koje su istraživane u kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima uključuju hidrohloriazid, varfarin, digoksin, oralne kontraceptive (npr. etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin i enalapril. S tim lijekovima nisu primijećene klinički signifikantne farmakokinetičke interakcije.

Istovremena upotreba diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, zamjena za so koje sadržavaju kalij ili ostalih lijekova (npr. heparin) mogu povećati nivo kalija. Potrebno je odgovarajuće praćenje kalija (pogledajte poglavlje 4.4).

Reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost prijavljene su tokom istovremenog davanja litija i ACE inhibitora. Budući da sličan učinak može nastati sa AIIIRA, upotreba kandesartana sa litijem se ne preporučuje. Ako se kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje nivoa litija u serumu.

Kad se AIIIRA daju istovremeno s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) (npr. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilnom kiselinom (>3 g/dan) i neselektivnim NSAIL), antihipertenzivni učinak može biti slabiji.

Kao i s ACE inhibitorima, istovremena upotreba AIIIRA i NSAIL može dovesti do povećanog rizika za pogoršanje bubrežne funkcije, uključujući moguće zatajenje bubrega i povećanje serumskog kalija, naročito kod pacijenata sa slabom preegzistentnom bubrežnom funkcijom. Kombinacija se mora davati s oprezom, naročito kod osoba starije životne dobi. Pacijenti moraju biti odgovarajuće hidrirani, a takođe je potrebno razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon što započne istovremena terapija, te povremeno nakon nje.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin

II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4. i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja na interakcije provedena su samo kod odraslih .

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba AIIIRA ne preporučuje se tokom prvog tromjesečja trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4). Primjena AIIIRA je kontraindikovana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki dokazi za rizik teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima nisu definitivni, malo povećanje rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku sa AIIIRA, sličan rizik može postojati za ovu vrstu lijeka. Osim ako kontinuirana terapija antagonistima angiotenzin II receptora nije neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću trebale bi preći na terapiju drugim antihipertenzivnim lijekom koji ima utvrđen profil neškodljivosti kod upotrebe u trudnoći. Kad se dijagnostikuje trudnoća, liječenje sa AIIIRA treba odmah prekinuti i, ako je to prikladno, započeti alternativnom terapijom.

Liječenje izlaganjem na AIIIRA tokom drugog i trećeg tromjesečja izaziva humanu fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, zaostajanje u osifikaciji lobanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte poglavlje 5.3).

Ako je došlo do izloženosti AIIIRA od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lobanje.

Dojenčad čije majke uzimaju AIIIRA moraju biti pažljivo praćena zbog hipotenzije (pogledajte poglavlja 4.3. i 4.4).

Dojenje

Budući da o upotrebi lijeka Andesart za vrijeme dojenja nema dostupnih informacija, Andesart se ne preporučuje, te se smatra boljim upotreba alternativnog lijeka sa bolje potvrđenim profilom neškodljivosti tokom dojenja, naročito ako se doji novorođenče ili nedonošče.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Iako studije sa lijekom Andesart o učincima na sposobnost za vožnju i na rad na mašinama nisu bile provedene, ipak, treba imati u vidu da tokom terapije lijekom Andesart, povremeno može doći do vrtoglavice ili klonulosti.

4.8. Nuspojave

Liječenje hipertenzije

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nuspojave su bile blage i prolazne. Sveukupna incidencija nuspojava ne pokazuje vezu sa dozom ili dobi pacijenta. Prekidanje liječenja zbog nuspojava bilo je slično kod kandesartan cileksetila (3,1%) i placebo (3,2%).

U udruženoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja sljedeće nuspojave sa kandesartan cileksetilom bile su opisane, a s obzirom na učestalost nuspojava kod kandesartan cileksetila koja je najmanje 1% bila veća od učestalosti zabilježene kod placebo. Prema ovoj definiciji, najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica/vrtoglavica, glavobolja i respiratorna infekcija. Donja tabela prikazuje nuspojave tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva. Učestalost nuspojava korištena u tabelama ovog definisana je kao:

- Veoma česte ($\geq 1/10$)
- Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Manje česte ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

- Rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Veoma rijetke ($< 1/10.000$),
- Nepoznato (ne može se odrediti iz raspoloživih podataka)

Organski sistem	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Česta	Respiratorna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma rijetke	Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Veoma rijetki	Hiperkalijemija, hiponatrijemija
Bolesti nervnog sistema	Česta	Omaglica/vrtoglavica, glavobolja
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma rijetki	Kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma rijetki	Mučnina
	Nepoznati	Dijareja
Hepato-bilijarni poremećaji	Veoma rijetki	Povišeni jetrini enzimi, abnormalna jetrina funkcija ili hepatitis
Bolesti kože i supkutanog tkiva	Veoma rijetke	Angioedem, osip, urtikarija, pruritus
Bolesti mišićno-kosnog sistema i vezivnog tkiva	Veoma rijetke	Bol u leđima, artralgiya, mialgiya
Bolesti bubrega i urinarnog trakta	Veoma rijetke	Narušena bubrežna funkcija, uključujući bubrežno zatajivanje kod osjetljivih pacijenata (pogledajte poglavlje 4.4)

Laboratorijski nalazi

Generalno, nema klinički značajnih uticaja kandesartan cileksetila na rutinske laboratorijske parametre. Kao kod ostalih inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, primijećeno je malo povećanje hemoglobina. Rutinsko praćenje laboratorijskih parametara za pacijente koji primaju kandesartan cileksetil obično nije potrebno. Ipak, kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje se povremeno praćenje nivoa kalija i kreatinina u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost kandesartan cileksetila praćena je kod 255 hipertenzivne djece i adolescenata u dobi od 6 do

<18 godina tokom 4-sedmičnog ispitivanja kliničke djelotvornosti u trajanju od 4 sedmice i studije otvorenog tipa u trajanju od 1 godine (pogledajte dio 5.1). U skoro svim razredima različitih organskih sistema, nuspojave kod djece su unutar raspona česte/manje česte. Dok su vrsta i ozbiljnost nuspojave slične onima kod odraslih (pogledajte tabelu gore), učestalost svih nuspojave je veća kod djece i adolescenata, naročito:

- glavobolja, omaglica te infekcija gornjeg respiratornog trakta bile su „veoma česte” (tj. $\geq 1/10$) kod djece i česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) kod odraslih;
- kašalj je „veoma čest” (tj. $> 1/10$) kod djece i veoma rijedak ($< 1/10.000$) kod odraslih;
- osip je „čest” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) kod djece i veoma rijedak ($< 1/10.000$) kod odraslih;
- hiperkalijemija, hiponatrijemija i abnormalna funkcija jetre su „manje česte” ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) kod djece i veoma rijetke ($< 1/10.000$) kod odraslih;
- sinusna aritmija, nazofaringitis, pireksija su „česte” (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$), a bol u ustima i ždrijelu je „veoma česta” (tj. $\geq 1/10$) kod djece ali, nijedna nije prijavljena kod odraslih. Međutim, ovo su prolazne i rasprostranjene dječije bolesti.

Ukupan profil sigurnosti kandesartan cileksetila kod pedijatrijskih pacijenata ne razlikuje se signifikantno od sigurnosnog profila kod odraslih.

Liječenje srčanog zatajenja

Profil učestalosti nepoželjnih učinaka kandesartan cileksetila kod odraslih pacijenata sa srčanim zatajenjem u skladu je sa farmakologijom lijeka i zdravstvenim stanjem pacijenta. U CHARM kliničkom programu, u kojem su upoređivani kandesartan cileksetil u dozama do 32 mg (n = 3.803) i placebo (n = 3.796), 21,0 % pacijenata koji su primali kandesartan cileksetil i 16,1 % pacijenata koji su primali placebo prekinulo je liječenje zbog nuspojava.

Najčešće prijavljene nuspojave su bile hiperkalijemija, hipotenzija i oštećenje bubrežne funkcije. Ove pojave bile su češće kod pacijenata starijih od 70 godina, dijabetičara ili osoba koje primaju druge lijekove sa djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, naročito ACE-inhibitor i/ili spironolakton.

Donja tabela prikazuje nuspojave kod kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva.

Organski sistem	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma rijetke	Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza
Bolesti metabolizma i prehrane	Česta	Hiperkalijemija
	Veoma rijetki	Hiponatrijemija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma rijetke	Omaglica, glavobolja
Vaskularne bolesti	Česta	Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma rijetki	Kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma rijetki	Mučnina
	Nepoznati	Dijareja
Hepato-bilijarni poremećaji	Veoma rijetki	Povišeni jetrini enzimi, abnormalna funkcija jetre ili hepatitis
Bolesti kože i supkutanog tkiva	Veoma rijetke	Angioedem, osip, urtikarija, pruritus
Bolesti mišićno-kosnog sistema i vezivnog tkiva	Veoma rijetke	Bol u leđima, artralgija, mijalgija
Bolesti bubrega i mokraćnog sistema	Česte	Oštećenje bubrežne funkcije, uključujući zatajivanje bubrega kod osjetljivih pacijenata (pogledajte poglavlje 4.4).

Laboratorijski nalazi

Hiperkalijemija i narušena funkcija bubrega su uobičajene kod pacijenata koji su koristili terapiju lijekom Andesart za indicaciju srčanog zatajivanja. Preporučuje se povremeno praćenje serumskog kreatinina i kalija (pogledajte poglavlje 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži

Odobreno
ALMBIH
24.6.2021.

da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo direktno na ALMBiH. Prijava se može dostaviti

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijeka za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Uzimajući u obzir farmakološka razmatranja, glavni pokazatelji predoziranja mogli bi biti simptomatska hipotenzija i vrtoglavica. U izvještaju o individualnom slučaju predoziranja (sa sve do 672 mg kandesartan cileksetila) pacijent se oporavio bez značajnih posljedica.

Postupci

Ako dođe do simptomatske hipotenzije, potrebno je uvesti simptomatsko liječenje i pratiti vitalne znakove. Pacijent treba leći na leđa s podignutim nogama. Ako se to pokaže nedovoljnim, potrebno je povećati volumen plazme infuzijom, npr. izotoničnom otopinom soli. Ako gore spomenute mjere nisu dovoljne, mogu se dati simpatomimetički lijekovi. Kandesartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: antagonisti angiotenzina II, ATC šifra: C09CA06.

Mehanizam djelovanja

Angiotenzin II je glavni vazoaktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron i ima ulogu u patofiziologiji hipertenzije, srčanog zatajenja i drugih kardiovaskularnih bolesti. Takođe ima ulogu u patogenezi posljedične hipertrofije i oštećenja organa. Do glavnih fizioloških učinaka angiotenzina II, kao što su vazokonstrikcija, stimulacija aldosterona, regulacija homeostaze soli i vode, te stimulacija rasta ćelija dolazi preko receptora tipa 1 (AT₁).

Farmakodinamički učinci

Kandesartan cileksetil je predlijek prikladan za peroralnu upotrebu. Hidrolizom estera tokom apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta brzo se pretvara u aktivnu supstancu. Kandesartan je AIIRA selektivan za AT₁ receptore, sa čvrstom vezom i sporim oslobađanjem sa receptora. Nema agonističkog djelovanja.

Kandesartan ne inhibira ACE koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II i snižava bradikinin. Nema učinka na ACE i ne pojačava djelovanje bradikinina ili supstance P. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u kojima se kandesartan upoređivao sa ACE inhibitorima, učestalost kašlja bila je niža kod pacijenata koji su primali kandesartan cileksetil. Kandesartan se ne veže i ne blokira druge hormonske receptore ili ionske kanaliće poznate po važnosti u kardiovaskularnoj regulaciji. Antagonizam receptora za angiotenzin II (AT₁) dovodi, zavisno od doze, do povećanja nivoa renina u plazmi, nivo angiotenzina I i angiotenzina II, te do smanjivanja koncentracije aldosterona u plazmi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hipertenzija

Kod hipertenzije kandesartan uzrokuje, od doze zavisnu, dugotrajnu redukciju arterijskog krvnog pritiska. Antihipertenzivno djelovanje nastaje smanjivanjem sistemskog perifernog otpora, bez odraza na povećanje srčanog ritma. Nema indikacija ozbiljne ili pretjerane hipotenzije nakon prve doze ili povratnog učinka nakon prekida liječenja.

Nakon davanja jednokratne doze kandesartan eksetila, antihipertenzivni učinak načelno se pojavio nakon 2 sata. Kod trajnog liječenja, najveća redukcija krvnog pritiska bilo kojom dozom, uglavnom je dostignuta nakon 4 sedmice i bila je trajna tokom dugotrajnog liječenja. Prema meta-analizama, prosječan dodatni učinak zbog povećanja doze od 16 mg na 32 mg jedanput na dan bio je mali.

**Odobreno
ALMBiH
24.6.2021.**

Uzimajući u obzir interindividualnu varijabilnost, kod nekih pacijenata može se očekivati više od prosječnog učinka. Kandesartan cileksetil jedanput dnevno omogućuje djelotvorno i lako redukciju krvnog pritiska preko 24 sata, sa malim razlikama između maksimalnog i opadajućeg učinka između intervala doziranja. Antihipertenzivni učinak i podnošljivost kandesartana i losartana bili su komparirani u dvije randomizovane, dvostruko-slijepo studije na ukupno 1.268 pacijenata sa srednjom do umjerenom hipertenzijom. Redukcija opadajućeg krvnog pritiska (sistolički/dijastolički) iznosila je 13,1/10,5 mm Hg kod kandesartan cileksetila 32 mg jedanput dnevno i 10,0/8,7 mm Hg kod losartan kalija 100 mg jedanput dnevno (razlika u redukciji krvnog pritiska 3,1/1,8 mm Hg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kad se kandesartan primjenjuje zajedno s hidrohlorotiazidom, dolazi do dodatne redukcije krvnog pritiska. Povećanje antihipertenzivnog učinka takođe je primijećeno kad se kandesartan cileksetil kombinuje s amlodipinom ili felodipinom.

Kandesartan je slično djelotvoran bez obzira na dob i pol pacijenta. Lijekovi koji blokiraju sistem renin-angiotenzin-aldosteron pokazuju manje izražen antihipertenzivni učinak kod pacijenata crne boje kože (u pravilu populacija s niskim nivoom renina), nego kod pacijenata koji nisu crne boje kože. Kod kandesartana je to takođe slučaj. U otvorenom kliničkom ispitivanju na 5.156 pacijenata sa dijastoličkom hipertenzijom, redukcija krvnog pritiska tokom liječenja kandesartanom bila je signifikantno manja kod crnaca nego kod pacijenata koji nisu bili crne boje kože (14,4/10,3 mmHg protiv 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan povećava bubrežni protok krvi i nema učinka niti povećava stepen glomerularne filtracije, dok su renalna vaskularna rezistencija i filtracijska frakcija smanjene. U tromjesečnoj kliničkoj studiji na hipertenzivnim pacijentima sa dijabetesom melitusom tipa 2 i mikroalbuminurijom, antihipertenzivna terapija kandesartan cileksetilom smanjuje ekskreciju albumina urinom (omjer albumin/kreatinin, sredina 30%, uz 95% IP 15-42%). Do sada ne postoje podaci o učinku kandesartana na napredovanje dijabetičke nefropatije.

Učinci kandesartan cileksetila 8-16 mg (srednja doza 12 mg) jedanput dnevno, na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet ocijenjeni su u randomizovanom kliničkom ispitivanju na 4.937 pacijenata starije životne dobi (dob 70 - 89 godina; 21% u dobi od 80 godina ili više) sa blagom do umjerenom hipertenzijom, u trajanju od prosječno 3,7 godina (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Pacijenti su primali kandesartan cileksetil ili placebo uz dodatak drugog antihipertenzivnog lijeka, ako je bilo potrebno. Krvni pritisak se smanjio od 166/90 na 145/80 mmHg u grupi koja je primala kandesartan, i od 167/90 na 149/82 mmHg u kontrolnoj grupi. Nije bilo signifikantnih razlika u primarnom ishodu, glavnim kardiovaskularnim događajima (kardiovaskularni mortalitet, nefatalni moždani udar i nefatalni infarkt miokarda). U grupi pacijenata koji su primali kandesartan bilo je 26,7 događaja na 1.000 pacijenata na godinu, prema 30,0 događaja na 1.000 pacijenata na godinu u kontrolnoj grupi (relativni rizik 0,89, 95% IP od 0,75 do 1,06, $p = 0,19$).

Dva velika randomizovana, kontrolisana 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 sa blokatorom angiotenzin II receptora).

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

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju 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 istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Odobreno
ALMBIH
24.6.2021.

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 sa ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom 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 grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija - hipertenzija

Antihipertenzivni učinci kandesartana ocijenjeni su kod hipertenzivne djece u dobi od 1 do <6 godina i 6 do <17 godina u dva randomizovana, dvostruko-slijepa, multicentrična ispitivanja, 4-sedmičnim ispitivanjima raspona doze.

Djeca u dobi od 1 do <6 godina, 93 pacijenta, od kojih je 74% imalo bolest bubrega, randomizovano su podijeljeni kako bi oralno primali suspenziju kandesartan cileksetila u dozi od 0,05, 0,20 ili 0,40 mg/kg jedanput dnevno. Primarna metoda analize bila je krivulja promjene sistoličkog krvnog pritiska (SBP) kao funkcija doze. Sistolički (SBP) i dijastolički krvni pritisak (DBP) snizili su se za 6,0/5,2 do 12,0/11,1 mmHg od početnih vrijednosti tokom primjene tri doze kandesartan cileksetila. Međutim, s obzirom da nije bilo placebo grupe, stvarni učinak na krvni pritisak ostaje nesiguran, što otežava konačni zaključak o ravnoteži koristi i rizika u toj dobnoj grupi. Kod djece u dobi od 6 do <17 godina, 240 pacijenata je randomizovano podijeljeno kako bi primili ili placebo ili niske, srednje ili visoke doze kandesartan cileksetila u omjeru 1 : 2 : 2 : 2. Za djecu koja su težila <50 kg, doze kandesartan cileksetila bile su 2, 8 ili 16 mg jedanput dnevno. Za djecu koja su težila >50 kg, doze kandesartan cileksetila bile su 4, 16 ili 32 mg jedanput dnevno. Kandesartan je kod objedinjenih doza snizio sistolički krvni pritisak za 10,2 mmHg ($P < 0,0001$) i dijastolički krvni pritisak ($P = 0,0029$) za 6,6 mmHg od početne vrijednosti. U grupi koja je primala placebo takođe je došlo do sniženja sistoličkog krvnog pritiska ($P = 0,0074$) za 3,7 mmHg i dijastoličkog krvnog pritiska ($P = 0,0992$) za 1,80 od početne vrijednosti. Uprkos jakom placebo učinku, pojedinačne doze kandesartana (i sve objedinjene doze) pokazale su se značajno superiornim placebo. Maksimalan odgovor u smislu snižavanja krvnog pritiska kod djece tjelesne mase manje od 50 kg postignut je kod doze od 8 mg, kod djece tjelesne mase veće od 50 kg kod doze od 16 mg, te je nakon toga održavan plato.

Od uključene djece, 47% ih je bilo crne boje kože i 29% ženskog pola; srednja dob +/-SD bila je 12,9+/-2,6 godina. Kod djece u dobi od 6 do <17 godina uočen je trend manjeg učinka na krvni pritisak kod pacijenata crne boje kože u poređenju s pacijentima druge boje kože.

Srčano zatajenje

Liječenje kandesartan cileksetilom smanjuje smrtnost, smanjuje hospitalizaciju zbog zatajenja srca i poboljšava simptome kod pacijenata sa sistoličkom disfunkcijom lijeve komore kao što pokazuje program studije *Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (CHARM).

Ovaj program placebo kontrolisane, dvostruko-slijepa studije na pacijentima sa hroničnim srčanim zatajenjem (CHF), sa NYHA funkcionalnim razredima od I do IV, sastoji se od tri odvojene studije: CHARM-*Alternative* ($n = 2.028$) kod pacijenata sa $LVEF \leq 40\%$ koji nisu liječeni ACE inhibitorom zbog nepodnošljivosti (većinom zbog kašlja, 72%), CHARM-*Added* ($n = 2.548$) kod pacijenata sa $LVEF \leq 40\%$ koji su liječeni nekim ACE inhibitorom i CHARM-*Preserved* ($n = 3.023$) kod pacijenata sa $LVEF > 40\%$. Pacijenti na optimalnoj CHF terapiji bili su randomizovano podijeljeni na one koji su primali placebo ili kandesartan cileksetil (titriran od 4 mg ili 8 mg jedanput dnevno do 32 mg jedanput dnevno ili najviše podnošljive doze, srednja doza 24 mg), kroz prosječno 37,7 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja, 63% pacijenata koji su još uvijek uzimali kandesartan cileksetil (89%) dobivali su ciljnu dozu od 32 mg.

U CHARM-*Alternative*, kompozitni ishod kardiovaskularne smrtnosti ili prva CHF hospitalizacija bila je signifikantno redukovana sa kandesartanom u poređenju s placebo (omjer rizika [OR] 0,77, 95 % IP 0,67-0,89, $p < 0,001$), što se slaže s redukcijom relativnog rizika od 23%. Kod pacijenata koji su primali kandesartan 33,0% (95% IP od 30,1 do 36,0) i

kod pacijenata na placebo 40,0% (95% IP od 37,0 do 43,1) je doživjelo takav ishod, apsolutna razlika je 7,0% (95% IP od 11,2 do 2,8). Četrnaest pacijenata trebalo je biti liječeno kroz cijelo trajanje ispitivanja, kako bi se spriječila smrt jednog pacijenta od kardiovaskularnog događaja ili hospitalizacija zbog liječenja srčanog zatajenja. Kompozitni ishod ukupnog mortaliteta različitog uzroka ili prva hospitalizacija zbog hroničnog srčanog zatajenja bili su signifikantno smanjeni uz uzimanje kandesartana OR 0,80, (95% IP 0,70-0,92, $p = 0,001$). Kod pacijenata koji su primali kandesartan 36,6% (95% IP od 33,7 do 39,7) i kod pacijenata na placebo 42,7% (95% IP od 39,6 do 45,8) je doživjelo takav ishod, apsolutna razlika je 6,0% (95% IP od 10,3 do 1,8). Smrtnost i morbiditet (hospitalizacija zbog hroničnog srčanog zatajenja) kao komponente kompozitnog ishoda u skladu su s povoljnim učincima kandesartana. Liječenje kandesartan cileksetilom dovodi do poboljšanog NYHA funkcionalnog razreda ($p = 0,008$).

U CHARM-*Added*, kompozitni ishod kardiovaskularnog mortaliteta ili prva hospitalizacija zbog hroničnog srčanog zatajivanja (CHF) bile su znatno smanjene sa kandesartanom u komparaciji s placebo OR 0,85, (95% IP 0,7-0,96, $p = 0,001$), što se podudara s relativnom redukcijom rizika od 15%. Kod pacijenata koji su koristili terapiju lijekom Andesart 37,9% (95% IP od 035,2 do 40,6) i kod placebo pacijenata 42,3% (95% IP od 39,6 do 45,1), apsolutna razlika je bila 4,4% (95% IP od 8,2 do 0,6). Dvadeset i troje pacijenata trebalo je liječenje tokom cijelog trajanja studija kako bi se kod jednog pacijenta spriječila smrt od kardiovaskularnog događaja ili hospitalizacija zbog liječenja srčanog zatajenja. Kompozitni ishod ukupnog mortaliteta zbog svih uzroka ili prve hospitalizacije zbog hroničnog srčanog zatajenja bio je signifikantno redukovan kandesartanom (OR 0,87, 95% IP 0,78-0,98, $p = 0,021$). Mortalitet i morbiditet kao komponente kompozitnog ishoda bili su u skladu s povoljnim učincima kandesartana. Liječenje kandesartanom dovodi do poboljšanog NYHA funkcionalnog razreda ($P = 0,020$).

U CHARM-*Preserved* nije bila ostvarena statistički signifikantna redukcija kardiovaskularnog mortaliteta ili prve hospitalizacije zbog hroničnog srčanog zatajenja (OR 0,89, 95% IP 0,77-1,03, $p = 0,118$).

Mortalitet zbog svih uzroka nije bio statistički signifikantan kad se određivao odvojeno u svakoj od tri CHARM studije. Ipak, smrtnost zbog svih uzroka određivana je u cjelokupnoj populaciji CHARM- *Alternative* i CHARM-*Added* (OR 0,88, 95% IP 0,79-0,98, $p = 0,018$), i sve tri studije OR 0,91, (95% IP 0,83-1,00, $p = 0,055$).

Povoljni učinci kandesartana bili su nepromjenjivi bez obzira na dob, pol i istovremenu medikaciju. Kandesartan je takođe bio djelotvoran kod pacijenata koji su uzimali beta-blokatore ili ACE- inhibitore u isto vrijeme, a korist je primijećena bez obzira jesu li ili nisu pacijenti uzimali ACE- inhibitore u ciljnoj dozi, preporučenoj u terapijskim smjernicama.

Kod pacijenata s hroničnim srčanim zatajenjem i smanjenom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (istisna frakcija lijevog ventrikula $LVEF \leq 40\%$), kandesartan smanjuje sistemsku vaskularnu rezistenciju i okluzivni kapilarni pritisak u plućima, povećava aktivnost renina u plazmi i koncentraciju angiotenzina II, te smanjuje nivo aldosterona.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija i distribucija

Nakon oralnog davanja, kandesartan cileksetil se pretvara u aktivnu supstancu kandesartan. Apsolutna bioraspoloživost kandesartana je oko 40% nakon davanja oralne otopine kandesartan cileksetila. Relativna bioraspoloživost lijeka u obliku tableta u komparaciji s istom oralnom otopinom je oko 34% s veoma malom varijabilnosti. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost tableta je 14%. Srednji maksimum serumske koncentracije (C_{max}) dostiže se nakon 3 - 4 sata nakon uzimanja tableta. Koncentracije kandesartana u serumu rastu linearno s povećanjem doza u rasponu terapijskog doziranja. Nisu primijećene razlike u farmakokinetici kandesartana koje bi bile zavisne od pola. Hrana nije značajno uticala na površinu ispod krivulje koncentracija *versus* vrijeme (PIK).

Kandesartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (više od 99%). Prividan volumen distribucije kandesartana iznosi 0,1 l/kg.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost kandesartana.

Biotransformacija i izlučivanje

Kandesartan se većinom izlučuje nepromijenjen urinom i preko žuči, te se samo u manjoj mjeri eliminiše jetrinim metabolizmom (CYP2C9). Dostupna ispitivanja interakcija ne pokazuju učinak na CYP2C9 i CYP3A4. S obzirom na *in vitro* podatke, ne treba očekivati interakcije *in vivo* sa lijekovima čiji je metabolizam zavisen od citokroma P450 izoenzimima CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4. Terminalno poluvrijeme kandesartana je oko 9 sati. Nema akumulacije nakon višekratnog doziranja.

Ukupni plazmatski klirens kandesartana je oko 0,37 ml/min/kg, a bubrežni klirens oko 0,19 ml/min/kg. Izlučivanje preko bubrega vrši se glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze sa ¹⁴C označenim kandesartan cileksetilom, oko 26% doze izlučuje se urinom kao kandesartan i 7% kao neaktivni metabolit, dok se oko 56% doze nalazi u fecesu kao kandesartan i 10% kao neaktivni metabolit.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Kod osoba starije životne dobi (više od 65 godina) C_{max} je povećana za otprilike 50%, a PIK za oko 80% u komparaciji s mladim osobama. Ipak, odgovor krvnog pritiska i incidencija nuspojava su slični nakon davanja doze kandesartan cileksetila kod mladih i pacijenata starije životne dobi (pogledajte poglavlje 4.2).

Kod pacijenata sa blago do umjereno narušenom funkcijom bubrega, C_{max} kandesartana povećala se nakon ponovljenog doziranja za oko 50%, a PIK 70%. Međutim, $t_{1/2}$ se nije promijenio u komparaciji sa pacijentima kojima je bubrežna funkcija normalna. Odgovarajuće promjene kod pacijenata sa jako oštećenom bubrežnom funkcijom bile su 50% za C_{max} i 110% za PIK. Terminalno $t_{1/2}$ kandesartana bilo je otprilike dvostruko kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije. PIK kandesartana kod pacijenata koji su podvrgnuti dijalizi bila je slična onoj kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

U dva ispitivanja, oba su uključivala pacijente sa blago do umjereno narušenom jetrinom funkcijom, zabilježeno je povećanje srednje vrijednosti PIK kandesartana od oko 20% u jednom ispitivanju i 80% u drugom ispitivanju (pogledajte poglavlje 4.2). Ne postoje iskustva kod pacijenata s teško narušenom funkcijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva kandesartana evaluirana su kod hipertenzivne djece u dobi od 1 do <6 godina i od 6 do <17 godina u dvije PK studije uz pojedinačnu dozu.

Kod djece u dobi od 1 do <6 godina, 10 djece s tjelesnom masom od 10 do <25 kg primilo je pojedinačnu dozu od 0,2 mg/kg oralne suspenzije. Nije bilo korelacije između C_{max} i PIK sa dobi ili tjelesnom masom. Nisu sakupljeni podaci za klirens; zbog toga je nepoznata mogućnost korelacije između klirensa i tjelesne mase / dobi u toj populaciji.

Kod djece u dobi od 6 do <17 godina, 22 djece primilo je pojedinačnu dozu od 16 mg u obliku tablete. Nije bilo korelacije između C_{max} i PIK sa dobi. Međutim, izgleda da tjelesna masa signifikatno korelira sa C_{max} ($p = 0,012$) i PIK ($p = 0,011$). Budući da podaci o klirensu nisu sakupljeni, mogućnost korelacije između klirensa i tjelesne mase / dobi u toj populaciji je nepoznata.

Djeca u dobi >6 godina pokazuju izloženost sličnu odraslima kod iste davane doze. Farmakokinetika kandesartan cileksetila nije ispitivana kod pedijatrijskih bolesnika u dobi <1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod klinički relevantnih doza nije primijećeno prisustvo abnormalne sistemske toksičnosti ili toksičnosti prema ciljnom organu. U pretkliničkim studijama neškodljivosti, kandesartan je izazvao učinke na bubrezima i parametrima crvenih krvnih zrnaca u visokim dozama kod miševa, štakora, pasa i majmuna. Kandesartan uzrokuje smanjenje parametara crvenih

krvnih zrnaca (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Kandesartan je izazvao učinke na bubrege (kao što su intersticijalni nefritis, tubularna distenzija, bazofilni tubuli; povećane plazmatske koncentracije uree i kreatinina) koji mogu sekundarno zbog hipotenzivnog učinka dovesti do promjena u renalnoj perfuziji. Inače, kandesartan potiče hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih ćelija. Smatra se da ove promjene uzrokuje farmakološko djelovanje kandesartana. Za terapijske doze kandesartana kod ljudi, izgleda da hiperplazija/hipertrofija jukstaglomerularnih ćelija bubrega nema bilo kakve važnosti.

U prekliničkim ispitivanjima na normotenzivnim novorođenim i mladim štakorima, kandesartan je uzrokovao smanjenje tjelesne mase i mase srca. Kod odraslih životinja ovi učinci se smatraju rezultatom farmakološkog djelovanja kandesartana. Uz najnižu dozu od 10 mg/kg, izloženost kandesartanu bila je između 12 i 78 puta veća od nivoa nađenih kod djece u dobi od 1 do <6 godina koja su primala kandesartan cileksetil u dozi od 0,2 mg/kg i od 7 do 54 puta veća nego kod djece u dobi od 6 do <17 godina koja su primala kandesartan cileksetil u dozi od 16 mg. Budući da u tom ispitivanju nije utvrđen nivo posmatranih učinaka na masu srca, nepoznata je klinička važnost tih činjenica.

Fetotoksičnost je primijećena u kasnoj trudnoći (pogledajte poglavlje 4.6).

Podaci iz *in vitro* i *in vivo* ispitivanja mutagenosti pokazuju da kandesartan nema mutagenu ili klastogenu aktivnost u uslovima kliničke primjene.

Nije bilo dokaza karcinogenosti.

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron igra kritičnu ulogu u razvoju bubrega *in utero*. Blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema dovodi do abnormalnog razvoja bubrega kod vrlo mladih miševa. Budući da primijenjeni lijekovi koji djeluju direktno na sistem renin-angiotenzin-aldosteron mogu promijeniti normalan razvoj bubrega, djeca mlađa od 1 godine ne smiju primati Andesart (pogledajte dio 4.3).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat
Kukuruzni skrob
Karmeloza natrij,
umrežena
Hidroksipropilceluloza
Polietilenglikol 6000
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister PVC/PE/PVDC (90) // Aluminij
Veličina pakovanja: 30 tableta u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Odobreno
ALMBIH
24.6.2021.

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

FARMAVITA d. o. o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

FARMAVITA d. o. o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

FARMAVITA d. o. o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA UPROMET

04-07.3-1-560/20 od 24.06.2021.
04-07.3-1-561/20 od 24.06.2021.

**Odobreno
ALMBIH
24.6.2021.**